



**HAL**  
open science

# Optimisation et évaluation de la perfusion cérébrale par technique de marquage de spin dans la Maladie d'Alzheimer à début précoce

Sébastien Verclytte

## ► To cite this version:

Sébastien Verclytte. Optimisation et évaluation de la perfusion cérébrale par technique de marquage de spin dans la Maladie d'Alzheimer à début précoce. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2015. Français. NNT : 2015LIL2S029 . tel-01913944

**HAL Id: tel-01913944**

**<https://theses.hal.science/tel-01913944v1>**

Submitted on 6 Nov 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.

Université de Lille 2  
*École Doctorale de Biologie et de Santé*

## THESE DE DOCTORAT

*Discipline Épidémiologie, Santé Publique, Recherche Clinique, Technologies  
Biomédicales*

*Spécialité Radiologie et Imagerie Médicale*

Présentée par

**Sébastien VERCLYTTE**

# **Optimisation et évaluation de la perfusion cérébrale par technique de marquage de spin dans la Maladie d'Alzheimer à début précoce**

Dirigée par M. le Pr Jean-Pierre PRUVO

Soutenue le 23 septembre 2015

*Composition du jury :*

<b>Pr Jean-François MEDER</b> -	Professeur des Universités, Praticien hospitalier
<i>Rapporteur</i>	
<b>Pr Jean-Yves GAUVRIT</b> -	Professeur des Universités, Praticien hospitalier
<i>Rapporteur</i>	
<b>Pr Florence PASQUIER</b> -	Professeur des Universités, Praticien hospitalier
<b>Pr Florence LEJEUNE</b> -	Professeur des Universités, Praticien hospitalier
<b>Dr Christine DELMAIRE</b> -	Praticien hospitalier

## Table des matières :

Remerciements.....	5
Liste des abréviations.....	8
I. Résumé et mots clefs.....	10
II. Travaux en rapport avec la thèse.....	14
A. Articles publiés	14
B. Communications orales et posters	14
III. Avant-propos.....	16
IV. Introduction.....	19
A. Rappels concernant les démences	19
1. Généralités et épidémiologie	19
2. Étiologies	21
B. Maladie d'Alzheimer	23
1. Rappels anatomopathologiques	24
2. Clinique	25
a) Phase d'état	25
b) Phase préclinique	26
c) Mild Cognitive Impairment (MCI)	27
3. Corrélations anatomo-cliniques	28
4. Maladie d'Alzheimer à début précoce	29
C. Imagerie de la maladie d'Alzheimer	31
1. Recommandations	31
2. Imagerie structurelle par IRM	32
a) Maladie d'Alzheimer	32
b) EOAD	33
3. Imagerie fonctionnelle perfusionnelle et métabolique en Médecine nucléaire	36
a) Approche physiopathologique	36
b) Techniques d'imagerie en Médecine nucléaire	37
c) Maladie d'Alzheimer	40
d) EOAD	42
4. Technique de marquage de spin	43
a) Principes de la séquence	43
b) Différentes méthodes utilisables	45
c) Recommandations techniques	47
d) Application à la maladie d'Alzheimer	48

V.	Objectifs.....	52
	A. Objectifs principaux	52
	B. Perspectives	53
VI.	Méthodologie générale.....	54
	A. Population étudiée	54
	B. Protocole d'imagerie	55
	C. Traitement des données	56
VII.	Résultats.....	59
	A. Aspect technique : Application corticale surfacique des cartographies d'ASL de patients Alzheimer jeunes	59
	1. <i>Résumé</i>	59
	2. <i>Matériels et méthodes</i>	60
	3. <i>Résultats</i>	61
	4. <i>Discussion</i>	63
	B. Exploration fonctionnelle des patients Alzheimer jeunes : comparaison ASL et <sup>18</sup> F-FDG-TEP	68
	1. <i>Résumé</i>	68
	2. <i>Matériels et méthodes</i>	68
	3. <i>Résultats</i>	70
	4. <i>Discussion</i>	75
VIII.	Discussion générale et perspectives.....	78
	A. Apport des travaux	78
	B. Problématiques rencontrées	82
	1. <i>Patients</i>	
	a) Inclusion	82
	b) Problématiques liées à la pathologie	83
	2. <i>Technique</i>	84
	a) Séquence d'ASL	84
	i. Type de séquence	84
	ii. Paramètres techniques	85
	b) Séquence 3D T1 FFE	85
	c) Post-traitement	86
	C. Perspectives	86
	1. <i>Trophicité corticale et perfusion cérébrale</i>	86
	a) Population de patients	87
	b) Recrutement de témoins	87
	c) Résultats actuels	88
	2. <i>IRM fonctionnelle de repos</i>	90
	a) Population de patients	90
	b) Recrutement de témoins	91

c) Protocole d'imagerie	91
d) Résultats actuels	92
3. <i>Suivi longitudinal des altérations perfusionnelles     encéphaliques des patients atteints d'EOAD</i>	93
IX. Conclusion générale.....	94
X. Références.....	95
XI. Annexes.....	110
1. Critères diagnostiques de démence du DSM-IV	110
2. Critères résumés de démence vasculaire probable ou possible, NINDS-AIREN	112
3. Critères de démence vasculaire, DSM-IV-TR	114
4. Critères de démence par maladie d'Alzheimer (MA) probable	116
5. Démence par maladie d'Alzheimer possible	119
6. Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer, DSM-IV-TR	120
7. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA	123
8. Protocole COMAJ	126
9. Protocole "Étude Des Variations IRM Des Paramètres Structurels Et Fonctionnels Du Cerveau Chez Le Sujet Sain"	158
10. Textes des articles publiés	186
• <i>Optimization of brain perfusion image quality by cortical         surface-based projection of arterial spin labeling maps         in early-onset Alzheimer's disease patients</i>	186
• <i>Cerebral hypoperfusion and hypometabolism detected         by arterial spin labeling MRI and FDG-PET in early-onset         Alzheimer's disease</i>	195

## Remerciements

*Je remercie à titre personnel*

*Marie, Louis, Gabriel et Charlélie  
pour votre compréhension, votre soutien et votre réconfort  
inestimable.*

*Mon coéquipier de choc Jean-François  
pour les nombreuses missions accomplies ensemble...  
...et les futures à mener.*

*Ma famille et mes amis proches  
merci d'être présent.*

*Je remercie à titre professionnel*

*Monsieur le Professeur Jean-Pierre Pruvo  
Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Votre accompagnement  
bienveillant depuis de nombreuses années m'a aidé à mener à bien mon  
projet professionnel.*

*Monsieur le Professeur Xavier Leclerc  
Merci de ton implication dans la réalisation de ce projet scientifique,  
qui n'aurait pu être mené à son terme sans ton aide indispensable.*

*Madame le Docteur Christine Delmaire*

*Merci d'avoir accepté de co-encadrer cette thèse. Ta disponibilité et ta grande connaissance du sujet m'ont permis de concrétiser ce travail.*

*Messieurs les Professeurs Jean-François Meder et Jean-Yves Gauvrit*

*Vous avez accepté de me suivre tout au long de ma thèse pendant les comités de suivi. Merci de l'honneur que vous me faites en acceptant d'être Rapporteurs.*

*Madame le Professeur Florence Pasquier*

*Merci de l'honneur que vous me faites de siéger au sein du Jury de cette thèse. Votre implication dans la prise en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer m'a permis d'approcher et d'étudier cette pathologie dans les meilleures conditions.*

*Madame le Professeur Florence Lejeune*

*Merci de l'honneur que vous me faites de siéger au sein du Jury de cette thèse.*

*Monsieur Renaud Lopes*

*Sans ton investissement, ta sérénité légendaire et tes grandes qualités d'ingénieur, tout cela aurait été bien compliqué à réaliser.*

*Mon employeur, le Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille*

*pour m'avoir donné les moyens de mener cette thèse à bien en me permettant de libérer du temps recherche.*

*Messieurs Pierre Besson, Aurélien Monnet, Julien Dumont  
pour m'avoir fait bénéficiaire de votre aide technique et de vos scripts,  
insondables pour moi.*

*Mesdames Stéphanie Bombois, Adeline Rollin, monsieur Pierre Lenfant  
pour votre participation active et précieuse dans l'élaboration de nos  
travaux.*

*L'équipe des manipulateurs de l'IRM 3T Recherche  
pour leur conscience professionnelle et leur implication dans la prise  
en charge et l'acquisition des examens de nos patients.*

*L'ensemble de la communauté radiologique investie dans la recherche  
en neurosciences, en particulier le Dr Jean-Christophe Ferré et le Pr  
Jérôme Hodel dont la connaissance de l'ASL m'a permis de progresser.*



## Liste des abréviations

<b>AD</b>	Alzheimer's disease
<b>ApoE4</b>	Allèle $\epsilon$ 4 de l'Apolipoprotéine E
<b>ASL</b>	Arterial Spin Labeling
<b>ATP</b>	Adénosine-triphosphate
<b>CASL</b>	Continuous ASL
<b>CDR</b>	Clinical Dementia Rating
<b>CNR</b>	Contrast-to-noise ratio
<b>COMAJ</b>	Cohorte Malades Alzheimer Jeunes
<b>CMRR</b>	Centre Mémoire de Recherche et de Ressources
<b>CVD</b>	Cerebrovascular disease
<b>DSC</b>	Débit Sanguin Cérébral
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>ECD</b>	Ethyl-cystéinate-dimer
<b>EOAD</b>	Early-onset Alzheimer's disease
<b>EPI</b>	Echo Planar Imaging
<b><math>^{18}\text{F}</math>-FDG</b>	$^{18}\text{F}$ fluorodésoxuglucose
<b>FFE</b>	Fast Field Echo
<b>GRASE</b>	GRadient And Spin Echo
<b>HMPAO</b>	Héxaméthyl-propylène-amine-oxyme
<b>LOAD</b>	Late-onset Alzheimer's disease
<b>MA</b>	Maladie d'Alzheimer
<b>MCI</b>	Mild Cognitive Impairment
<b>MMS</b>	Mini-Mental state
<b>MPR</b>	Multiplanar Reconstruction
<b>pCASL</b>	pseudo-Continuous ASL
<b>PASL</b>	Pulsed ASL

<b>PLD</b>	Post Labeling Delay
<b>RARE</b>	Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement
<b>SAR</b>	Specific Absorption Rate
<b>SNR</b>	Signal-to-Noise Ratio
<b>SUV</b>	Standardized Uptake Value
<b>TEMP</b>	Tomographie d'émission monophotonique
<b>TEP</b>	Tomographie par émission de positons

## I. Résumé

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer (MA) chez les patients de moins de 65 ans ou early-onset Alzheimer's disease (EOAD) est souvent difficile car la présentation clinique est fréquemment atypique, dominée par des signes non amnésiques. Les études antérieures sur les marqueurs de diagnostic précoce en imagerie se sont intéressées à l'imagerie structurelle et fonctionnelle dans l'EOAD mais aucune à la perfusion en IRM par la technique de marquage de spin ou arterial spin labeling (ASL). En effet, l'analyse de l'ASL demeure complexe, en particulier à l'échelle individuelle, du fait du faible rapport signal sur bruit des cartographies de perfusion et de l'hétérogénéité des zones atteintes à la phase initiale de la maladie.

Notre premier objectif était technique et a consisté à optimiser l'interprétation des cartographies d'ASL grâce à la projection des anomalies de perfusion sur la surface du cortex extraite de l'acquisition morphologique T1 réalisée au cours du même examen, permettant d'accéder à une représentation tridimensionnelle interactive des données perfusionnelles. Le traitement des cartographies intégrait plusieurs étapes successives dont une correction des effets de volume partiel, une normalisation d'intensité spécifique et un lissage surfacique. Ce procédé a été appliqué sur les cartographies de 18 patients atteints d'EOAD avec une qualité de segmentation et de représentation des cartographies surfaciques obtenues jugées respectivement optimale et bonne dans 72 % des cas par deux lecteurs.

Notre deuxième objectif était clinique et avait pour but de caractériser les altérations perfusionnelles et métaboliques par ASL et <sup>18</sup>fluorodésoxuglucose-TEP

(<sup>18</sup>F-FDG-TEP) sur un groupe de 37 patients atteints d'EOAD. Cette étude préliminaire a montré : (i) un pattern anatomique pathologique commun au niveau des lobules pariétaux inférieurs et des lobes temporaux ; (ii) des discordances entre les 2 techniques avec des lésions plus étendues en <sup>18</sup>F-FDG-TEP et la détection en ASL de zones hypoperfusées additionnelles au niveau des lobes frontaux non visibles en <sup>18</sup>F-FDG-TEP.

Ces deux travaux suggèrent que l'ASL pourrait donc devenir une séquence complémentaire clef dans l'arsenal des techniques d'imagerie utiles à un diagnostic précoce de l'EOAD et de la MA. Son utilisation en pratique clinique nécessite cependant une optimisation de sa représentation visuelle, et l'application corticale surfacique utilisée dans ce travail en représente une des voies potentielles.

## **Optimization and assessment of arterial spin labeled perfusion MRI in early-onset Alzheimer's disease**

The diagnosis of Alzheimer's disease (AD) in patients under the age of 65 years, called early-onset Alzheimer's disease (EOAD), remains a challenging issue due to the high incidence of atypical clinical presentations with non-memory symptoms. Although EOAD has been widely explored by structural and functional imaging, no previous study has examined the contribution of ASL in the assessment of cortical perfusion in this disease.

Indeed, the analysis of ASL remains complex, especially at the individual level, due to the weak signal-to-noise ratio of the perfusion maps and the heterogeneity of pathological areas in the initial phase of the disease.

Our first objective was technical and has consisted in optimizing the visual interpretation of ASL maps by the cortical surface-based projection of the perfusion alterations on the structural T1 sequence acquired during the same imaging protocol, providing a 3D interactive display of the perfusion data.

Data processing included several successive steps, such as a partial volume effect correction, a specific intensity normalization and a surface-based smoothing process. It was applied on the perfusion maps of eighteen EOAD patients and the quality of segmentation and of cortical surface-based perfusion maps were scored as optimal in 72% in both cases by two readers.

Our second objective was clinical and aimed to characterize the cerebral hypoperfusion and hypometabolism by ASL and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET in a group of 37 EOAD patients. Our preliminary study showed: (i) a similar pathological pattern located in

the inferior parietal lobules and in the temporal cortex, (ii) discrepancies between the two modalities with the presence of more widespread hypometabolic regions detected by  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET and additional areas of alterations in the frontal lobes detected by ASL without apparent hypometabolism.

Our studies suggest that ASL may become a useful complementary tool which, in combination with the existing structural and functional techniques, could offer improved efficiency in the difficult early detection of EOAD and AD. Its use in clinical practice, however, requires an optimization of its visual representation, and the cortical surface-based projection applied in this work represents one of the potential ways to this image quality improvement.

**Mots-clefs** : IRM, Perfusion, technique de marquage de spin, maladie d'Alzheimer, maladie d'Alzheimer à début précoce

**Keywords** : Perfusion MRI, Arterial spin labeling, Alzheimer's disease, early-onset Alzheimer's disease

Cette thèse a été préparée au sein de la **Plate-forme Imagerie du Vivant** coordonnée par le **Pr Xavier Leclerc** (Hôpital Roger Salengro, Rue Émile Laine, 59037 Lille; **U1171** - Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires, sous la responsabilité du **Pr Régis Bordet**, Faculté de Médecine - Pôle Recherche, Département de Pharmacologie Médicale, 1, place de Verdun, 59045 Lille Cedex; **IFR 114, IMPRT**) et du **Service de Neuroradiologie** du **Pr Jean-Pierre Pruvo** (Hôpital Roger Salengro, Rue Émile Laine, 59037 Lille).

## II. Travaux menés dans le cadre de la Thèse

### A. Articles publiés

- ***Optimization of brain perfusion image quality by cortical surface-based projection of arterial spin labeling maps in early-onset Alzheimer's disease patients***

Sebastien Verclytte, Renaud Lopes, Christine Delmaire, Jean-Christophe Ferre, Florence Pasquier, Xavier Leclerc

**European Radiology**, 2015 Mar 6. doi: 10.1007/s00330-015-3652-0

- ***Cerebral hypoperfusion and hypometabolism detected by arterial spin labeling MRI and FDG-PET in early-onset Alzheimer's disease***

Sebastien Verclytte, Renaud Lopes, Pierre Lenfant, Adeline Rollin, Frank Semah, Xavier Leclerc, Florence Pasquier, Christine Delmaire

**Journal of Neuroimaging**, 2015 May 29. doi: 10.1111/jon.12264

### B. Communications orales et posters

- ***Projection corticale surfacique des cartographies d'ASL***

Communication orale - Journées Françaises de Radiologie - Paris, 2014

- ***Surfacic analysis of arterial spin labeling maps in early onset Alzheimer's disease patients***  
 Communication orale - European Conference on Clinical Neuroimaging (ECCN) - Lille, 2013
  
- ***Cortical surface-based analysis of arterial spin labeling maps in early onset Alzheimer's disease patients***  
 Poster électronique - European Congress of Radiology (ECR) - Vienne, 2013
  
- ***Analyse de la projection surfacique corticale des cartographies d'Arterial Spin Labeling de patients jeunes atteints de la maladie d'Alzheimer***  
 Communication orale - ***Premier prix de communication orale diagnostic*** -  
 Congrès de la Société Française de Neuroradiologie - Paris, 2013



### III. Avant-propos

Le déroulement de cette Thèse de sciences se déroula de l'année universitaire 2011-2012 à l'année 2014-2015. Elle s'inscrit dans le cadre de mon cursus universitaire au sein de la Faculté de Médecine et de Maïeutique (FMM) et des services d'Imagerie du Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille (GHICL), en lien avec le service de Neuroradiologie de l'Hôpital Roger Salengro du Centre Hospitalier de Lille et son Chef de Service, le Professeur Jean-Pierre Pruvo.

Suite à l'exercice d'un poste de Chef de clinique - Assistant des Hôpitaux de novembre 2007 à octobre 2009 dans le service de Neuroradiologie, pendant lequel j'ai pu m'intéresser à la recherche dans le domaine des Neurosciences, j'ai eu l'opportunité d'accéder à un poste de praticien des Hôpitaux à orientation universitaire au sein du GHICL. En concertation avec monsieur le Professeur Jean-Pierre Pruvo ainsi qu'avec le Doyen de la FMM et le Directeur général de l'établissement de l'époque, messieurs Forzy et Gâteau, j'ai pu élaborer un projet de recherche scientifique et intégrer l'équipe de la Plate-forme "Imagerie du vivant", coordonnée par le Professeur Xavier Leclerc (U1171 - Professeur Régis Bordet), réunissant les compétences de médecins mais également d'ingénieurs spécialisés dans le traitement avancé des données issues des techniques de neuroimagerie.

Dans un premier temps, j'ai effectué un Master 2 "Signaux et Images en Médecine" à l'Université Paris Est Créteil au cours de l'année universitaire 2010-2011. Mon stage s'est donc déroulé au cœur de l'équipe d'ingénieurs de la Plate-forme "Imagerie du vivant". Étant donné l'installation d'une IRM 3 Tesla dédiée à la recherche sur les

pathologies neurocognitives et le cancer en 2009, le sujet de mon mémoire s'est intéressé à une technique avancée d'imagerie par résonance magnétique, la séquence de perfusion par marquage de spin ou arterial spin labeling (ASL), et était intitulé : "Optimisation d'une séquence pseudo-continue d'ASL par l'utilisation d'une antenne réceptrice 32 canaux en réseau phasé et d'une technique de débruitage".

Suite à l'obtention du diplôme, je me suis inscrit en Thèse d'université à l'École Doctorale Biologie Santé Lille Nord de France, dirigée par monsieur le Professeur Bernard Sablonnière, en septembre 2011, en conservant comme thématique principale l'étude perfusionnelle encéphalique par marquage de spin en IRM 3 Tesla. En concertation avec l'équipe d'accueil, le Professeur Pruvo, Directeur de thèse, le Professeur Xavier Leclerc, responsable de la Plate-forme, le Docteur Delmaire, co-encadrante, et moi-même avons décidé d'étudier l'application de cette séquence aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer, en particulier à ceux développant la pathologie avant l'âge de 65 ans. Le Centre Mémoire de Ressources et de Recherche de Lille, coordonné par madame le Professeur Florence Pasquier, est coordonnateur du Centre National de Référence des Malades Alzheimer Jeunes (CNRMAJ). Cela permet donc d'accéder à un recrutement important de patients atteints précocement par la maladie, par le biais du protocole COMAJ (COhorte Malades Alzheimer Jeunes). Le diagnostic précoce de cette forme de la pathologie demeure difficile et il convient d'en améliorer les méthodes de dépistage, en particulier en imagerie. L'évaluation d'une séquence de perfusion non invasive, réalisable en pratique courante et pouvant apporter des arguments diagnostiques significatifs est apparue comme un sujet pertinent, d'autant plus que cette séquence a déjà démontré des résultats probants lors de

nombreuses études portant sur l'approche perfusionnelle de patients atteints de la forme la plus fréquente de la maladie, touchant des patients âgés. Les différents travaux menés dans le cadre de cette thèse ont été effectués de manière prospective, s'intéressant principalement à l'étude perfusionnelle cérébrale de ces patients Alzheimer jeunes, en la combinant néanmoins à une approche multimodale structurelle et fonctionnelle encéphalique (techniques de médecine nucléaire, trophicité corticale, resting state).

## IV. Introduction

### A. Rappels concernant les démences

#### 1. Généralités et épidémiologie

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la démence est un syndrome dans lequel est observée une dégradation de la mémoire, du raisonnement, du comportement et de l'aptitude à réaliser les activités quotidiennes. La définition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ou DSM IV) fait état, quant à elle, de l'apparition de déficits cognitifs multiples associant un trouble mnésique et une ou plusieurs perturbations cognitives (aphasie, apraxie, agnosie, perturbation des fonctions exécutives), entraînant un retentissement significatif sur la vie sociale et professionnelle et ne survenant pas exclusivement au décours d'un épisode confusionnel (cf. annexe 1).

La fréquence des démences est élevée et représente un problème majeur de santé publique.

Ainsi, selon la méta-analyse EURODEM, basée sur les données de 11 études cliniques s'étant déroulées pendant les années 1990 dans 8 pays européens, la prévalence des démences serait de l'ordre 6,4 % chez les sujets de plus de 65 ans, mais augmenterait régulièrement et irrémédiablement avec l'âge de la population, évoluant de 0,8 % dans le groupe 65-69 ans à 28,5 % dans le groupe 90 ans et plus

(figure 1) [1]. L'étude PAQUID (Personnes Âgées QUID), portant sur une cohorte de sujets de plus de 65 ans issus de la population générale dans le Sud-ouest de la France et débutée en 1998, a permis d'évaluer la prévalence de la démence à 17,8 % chez les sujets de plus de 75 ans, dont 43 % à un stade modérément sévère à très sévère (score Mini-Mental State (MMS)  $\leq 15$ ) [2]. En 2003, le nombre de patients potentiellement déments de plus de 75 ans en France aurait été ainsi évalué à 769000, et aurait représenté deux tiers des patients institutionnalisés [3]. En France, l'amélioration des techniques de diagnostic précoce, le vieillissement et l'allongement de la durée de vie de la population (évaluée à 2,8 ans pour les femmes et 3,5 ans chez les hommes en 2030) nécessitent une nette réévaluation de ces chiffres à la hausse, avec une augmentation estimée du nombre de sujets déments de 75 % de 2010 à 2030, atteignant 200 % chez les patients de plus de 90 ans [4]. À l'échelle mondiale, le nombre estimé de patients déments était évalué à 24,3 millions en 2005, avec 4,6 millions de nouveaux cas par an et un doublement du nombre de patients tous les 20 ans pour atteindre 81,1 millions en 2040. Bien que la majorité des patients actuels vivent dans des pays développés, on prévoit une importante majoration du nombre de sujets atteints dans les pays émergents et en voie de développement dans les prochaines années, avec une majoration de l'ordre de 300 % entre 2001 et 2040 pour l'Inde, la Chine et les pays d'Asie du Sud [5]. Le nombre de patients déments issus de pays en voie de développement pourrait ainsi atteindre 84 millions sur les 114 millions de patients mondiaux estimés en 2050 [6].

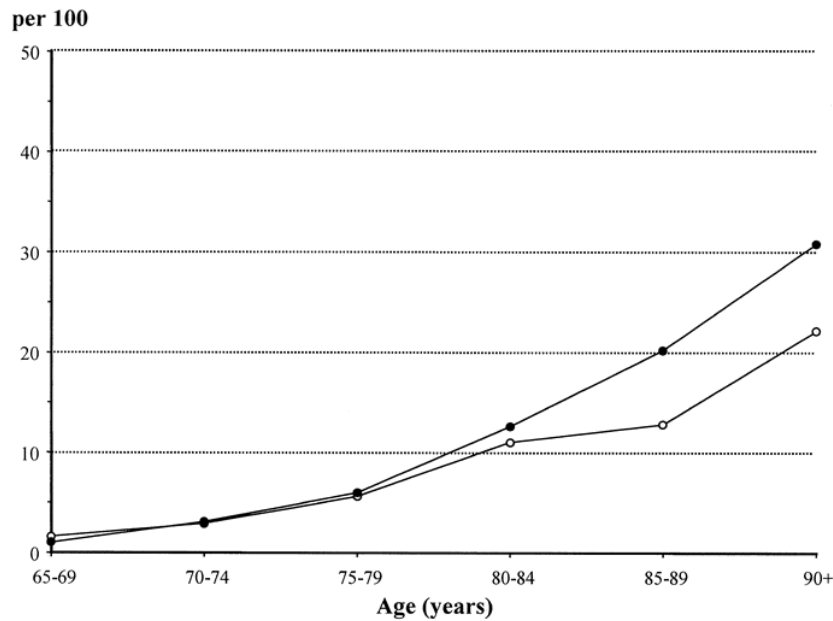


Figure 1 : Prévalence de la démence par sexe (femme : cercle noir, homme : cercle blanc) selon Lobo et al. (2000)

## 2. Étiologies

L'étiologie la plus fréquente de démence est la maladie d'Alzheimer (MA) dont la prévalence est évaluée selon les séries entre 53,7 % et 79,6 %, à pondérer néanmoins par l'âge des populations explorées (plus de 55 ans dans l'étude d'Ott [7], plus de 65 ans dans la méta-analyse EURODEM de Lobo [1], plus de 75 ans dans l'étude de Ramarosan portant sur la cohorte PAQUID [3]). En effet, parmi les étiologies de démences, la MA est la seule dont la prévalence et l'incidence s'accroissent régulièrement avec l'âge, alors que les autres voient leur proportion relative décroître avec le temps (*Figure 2*) [7]. L'augmentation globale du nombre de patients atteints de démence avec l'âge est donc intimement liée à l'augmentation de la prévalence et de l'incidence de la MA [1, 8].

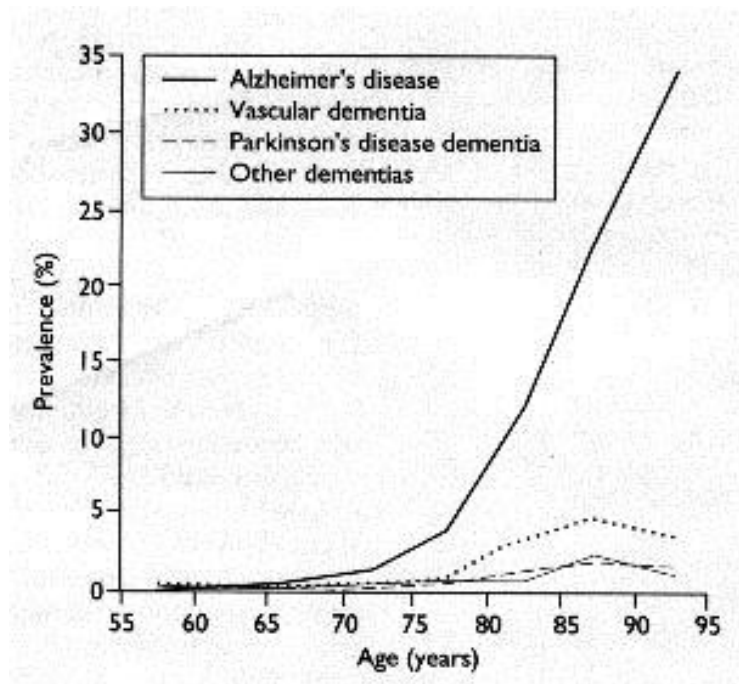


Figure 2 : Évolution de la prévalence des principales causes de démence en fonction de l'âge selon Ott et al. (1995)

Par ordre de fréquence, la seconde étiologie est la démence vasculaire, dont la prévalence est évaluée à 15,8 à 16 % [1, 7]. Ses critères diagnostic sont déterminés par le NINDS-AIREN et le DSM IV-TR (cf. annexes 2 et 3).

Il est néanmoins à noter que la coexistence, voire l'intrication de lésions cérébrovasculaires (cerebrovascular disease ou CVD) et de lésions anatomopathologiques propres à la MA est extrêmement fréquente, et pourrait avoir un effet additionnel et délétère sur l'état cognitif [9]. La présence de CVD est significativement plus élevée chez les patients atteints de MA que chez les témoins [10]. Actuellement, la démence mixte est considérée comme étant la troisième cause de démence par ordre de fréquence, mais il est probable que celle-ci soit en pratique beaucoup plus élevée d'un point de vue anatomopathologique [11].

Les étiologies suivantes sont représentées par la démence à corps de Lewy, dont la fréquence est estimée à environ 7,5 % selon une méta-analyse récente [12], les

dégénérescences lobaires fronto-temporales, principalement représentées par la démence fronto-temporale, dont l'âge moyen de survenue se situe majoritairement avant 60 ans [13], la démence associée à la maladie de Parkinson [14].

Enfin, de nombreuses causes plus rares peuvent être à l'origine d'un syndrome démentiel, qu'il s'agisse de pathologies neurodégénératives (paralyse supra-nucléaire progressive, chorée de Huntington, dégénérescence cortico-basale...), métaboliques, toxiques, infectieuses, tumorales, traumatiques...

## B. Maladie d'Alzheimer

Étiologie la plus fréquente de démence, la MA est une pathologie neurodégénérative entraînant une détérioration durable et progressive des fonctions cognitives et représente la première cause de dépendance chez la personne âgée. Comme nous l'avons vu précédemment, sa prévalence et son incidence augmente nettement avec l'âge de la population et elle atteint donc préférentiellement le sujet âgé de plus de 65 ans (les anglo-saxons utilisent dans ce cas l'expression Late Onset Alzheimer's Disease ou LOAD). Elle affecte plus fréquemment la femme que l'homme (prévalence de 23,6 % chez la femme et 17,6 % chez l'homme après 90 ans) [1].



## 1. Rappels anatomopathologiques

L'atteinte anatomopathologique est constituée de [15]:

- l'accumulation de peptides  $\beta$ -amyloïdes en plaques dans l'espace extracellulaire. Celle-ci siège au sein du parenchyme, principalement dans la substance grise, débutant dans le cortex entorhinal et les hippocampes, puis s'étendant vers le cortex associatif (pariéto-temporal, préfrontal), en épargnant relativement le cortex visuel primaire et moteur. Il existe également une accumulation pariétale vasculaire, correspondant à une angiopathie amyloïde, débutant autour de la membrane basale, puis s'étendant dans la média pour aboutir à des phénomènes de nécrose fibrinoïde.
- l'accumulation de protéines Tau anormalement hyperphosphorylées dans les corps cellulaires neuronaux, les dendrites et les axones, s'agrégeant en filaments du fait d'un défaut d'interaction avec les microtubules cellulaires, correspondant au phénomène de dégénérescence neurofibrillaire. L'importance de cette "tauopathie" est corrélée à la progression de la symptomatologie clinique et suit une évolution graduelle du cortex entorhinal via les hippocampes jusqu'aux aires corticales suscitées.
- une perte neuronale focale et progressive, intéressant particulièrement le cortex entorhinal, les hippocampes, les gyri temporaux supérieurs et supra-marginaux. Si l'origine de cette perte demeure difficile à déterminer, le lien semble néanmoins réel entre son importance et la densité d'enchevêtrements neurofibrillaires.

- des altérations synaptiques, avec une diminution marquée du nombre de synapses, prédominant au contact des dépôts amyloïdes.
- une atrophie parenchymateuse, focale et non homogène, touchant les zones où la tauopathie et la perte neuronale prédominent, principalement localisée dans le cortex entorhinal, les hippocampes, les amygdales, les gyri temporaux inférieurs, frontaux moyens et supérieurs. Il est à noter que l'atrophie ne serait cependant pas corrélée à la surcharge amyloïde

## 2. Clinique

### a) Phase d'état

Les premiers signes cliniques de la pathologie sont représentés habituellement par l'apparition de troubles mnésiques d'évolution progressive et fluctuante touchant la mémoire épisodique, portant sur les événements récents, souvent minimisés par les patients mais ayant rapidement un retentissement sur la vie socioprofessionnelle. Une perte des repères historiques et culturels, un trouble de l'orientation temporo-spatiale, un dysfonctionnement des fonctions exécutives, des praxies et des gnosies ainsi que des troubles du langage oral et écrit font partie des différents symptômes constituant l'évolution classique de la maladie.

Des troubles d'origine non cognitive sont également fréquemment constatés, tels que des troubles du sommeil, états dépressif ou dysphorique, idées délirantes et troubles de l'alimentation.

Le diagnostic de la maladie est pluridisciplinaire et repose sur l'anamnèse, les examens neurologique et neuropsychologique, les résultats de l'imagerie et, dans certains cas, des biomarqueurs issus du liquide céphalorachidien.

Quatre classifications ont ainsi été émises en fonction du niveau de preuve diagnostique en 2011 par le National Institute on Aging et l'Alzheimer's Association [16, 17]:

- MA probable (cf. annexe 4)
- MA possible (cf. annexe 5)
- MA possible ou probable avec mise en évidence d'une preuve physiopathologique
- MA avec preuve anatomopathologique

En pratique, les deux premières classifications sont celles dont les critères sont les plus fréquemment employés.

La Haute Autorité de Santé préconise quant à elle l'utilisation des critères cliniques issus du DSM IV-TR et du NINCDS-ADRDA pour l'établissement du diagnostic (cf. annexes 6 et 7).

## b) Phase préclinique

Elle correspondrait à une large période asymptomatique durant laquelle le processus physiopathologique de la maladie débiterait de manière progressive, sous la forme de dépôts de peptides  $\beta$ -amyloïdes, initiant ou non les autres mécanismes physiopathologiques précédemment décrits. Pendant cette phase, l'apparition de trois stades successifs a été suggérée par Sperling et al. et repris dans le cadre des "Nouvelles recommandations 2011 du National Institute on Aging et de l'Alzheimer's Association sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer : stades précliniques, mild cognitive impairment et démence" [17, 18]:

- Stade 1 : Amyloïdose cérébrale asymptomatique, avec marquage amyloïde positif en PET-scan et taux bas d'Aβ 42 dans le LCR
- Stade 2 : Amyloïdose cérébrale asymptomatique et neurodégénérescence, avec dysfonction neuronale détectable en FDG-PET et IRM fonctionnelle associée à une atrophie parenchymateuse débutante en IRM structurelle
- Stade 3 : Amyloïdose cérébrale, neurodégénérescence et déclin cognitif minime, avec modification mineure des fonctions cognitives par rapport à un niveau antérieur de base, altérations à des tests neuropsychologiques complexes sans critère strict de MCI

### c) Mild Cognitive Impairment (MCI)

Le MCI est défini comme état prédéméntiel de la maladie d'Alzheimer. Quatre critères diagnostiques cardinaux ont été émis dans l'article d'Albert et al. et repris dans le cadre des recommandations de 2011 du National Institute on Aging et de l'Alzheimer's Association [17, 19] :

- Plainte cognitive : apparition de difficultés ou d'une inquiétude au sujet d'un changement cognitif, par rapport au niveau d'autrefois
- Déficit concernant un ou plusieurs domaines cognitifs et plus important que ne le voudraient l'âge et le niveau socio-éducatif : le plus souvent la mémoire, mais pas forcément (langage, fonctions exécutives, attention, secteur visuo-spatial), la mémoire étant le domaine le plus souvent touché chez ceux qui évolueront vers une maladie d'Alzheimer

- Préservation relative des activités quotidiennes et de l'indépendance, malgré une gêne fonctionnelle légère pour les tâches complexes
- Absence de démence (aucune altération significative sociale, occupationnelle, professionnelle)

### 3. Corrélations anatomo-cliniques

La présentation de ces formes prédéméntielles est intéressante afin de souligner la préexistence significative de lésions anatomopathologiques bien avant la survenue de symptômes cliniques et de la phase d'état de la maladie d'Alzheimer. La figure 3 indique la relation entre les différentes phases et les lésions sous-jacentes [18]. Elles sont donc les périodes prioritairement ciblées aussi bien en clinique et en recherche dans le cadre de l'amélioration des techniques de diagnostic et de thérapeutique.

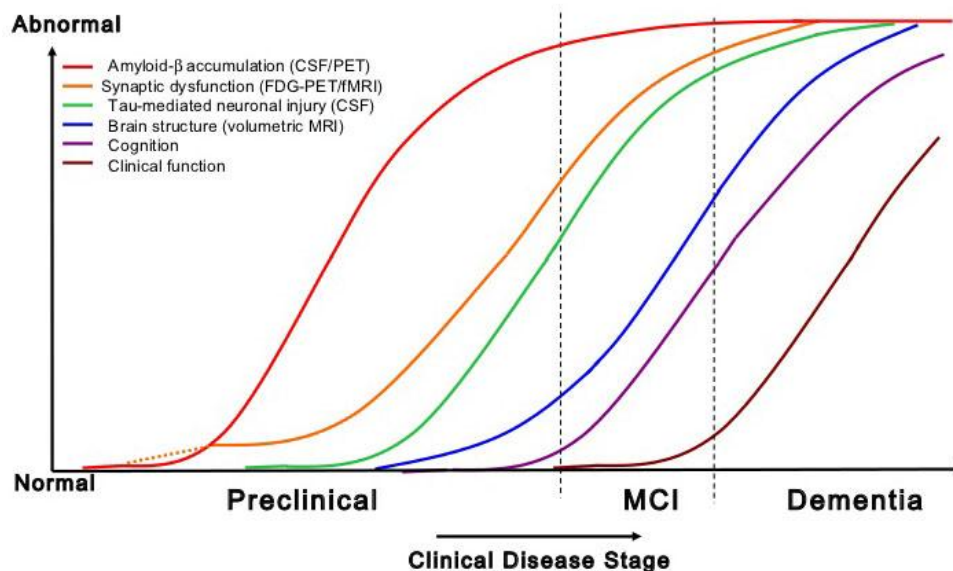


Figure 3 : Évolution lésionnelle et détectabilité des biomarqueurs en fonction des différentes phases de la pathologie selon Sperling et al. (2011)

#### 4. Maladie d'Alzheimer à début précoce

La maladie d'Alzheimer à début précoce, ou Early-Onset Alzheimer's Disease (EOAD), est définie par un âge de début de la phase d'état avant 65 ans. Elle est relativement rare puisque sa prévalence est évaluée à 35 pour 100000 dans la population anglaise entre 45 et 64 ans [20], ou encore 41,2 pour 100000 si l'on considère une seconde étude fixant un âge-limite à 61 ans parmi une population citadine française [21].

D'un point de vue anatomopathologique, bien que le substratum lésionnel soit identique, l'EOAD est caractérisée par une sévérité plus marquée avec des dépôts supérieurs de plaques neuritiques, d'enchevêtrements neurofibrillaires associés à une atrophie plus importante [22-24].

Cliniquement, l'EOAD se révèle fréquemment par une présentation clinique atypique avec, dans un tiers des cas, la présence de symptômes de type non amnésique, comprenant des troubles praxiques, des dysfonctions visuospatiales, une anxiété marquée ainsi que des troubles d'allure psychiatrique tels que des hallucinations, associés à un degré moindre d'anosognosie [25-30]. Ces particularités cliniques sont à l'origine d'un retard de diagnostic fréquent et significatif, évalué en moyenne à 2 ans comparativement à la forme classique plus tardive de la MA [31].

De manière parallèle à la sévérité de l'atteinte anatomopathologique relatée ci-dessus, les patients atteints d'EOAD présentent une détérioration des fonctions cognitives plus rapide et une mortalité accrue comparativement aux patients âgés [32, 33].

En terme de prédisposition génétique, la présence de l'allèle  $\epsilon 4$  du gène Apolipoprotéine E (ApoE4) est un facteur de risque majeur de prédisposition à la maladie d'Alzheimer, quel que soit son âge de début, mais est plus fréquemment rencontré chez les malades Alzheimer jeunes [34]. Ainsi, dans une étude de Rabinovici et al., l'ApoE4 était rencontré chez 74 % des malades jeunes contre 50 % des patients âgés [35]. Dans une étude de Berg et al., l'allèle était détecté à une fréquence de 60 % chez les patients atteints à un âge de 50 ans contre 20 % chez les patients de 85 ans et plus [36]. La présence de l'ApoE4 est fortement associée aux dépôts de peptide  $\beta$ -amyloïde entre 40 et 90 ans, et pourrait contribuer au développement de la maladie à un âge jeune chez les porteurs par le biais d'une surproduction et d'une accumulation précoce du peptide [37-39]. Néanmoins, il est à noter que la présence de l'ApoE4 serait liée à la symptomatologie amnésique des patients EOAD, et que les malades ayant une présentation clinique atypique, non amnésique, tendraient à ne pas en être porteurs [40-43].

Parallèlement aux formes sporadiques qui représentent la majorité des cas, les formes autosomiques dominantes sont relativement rares dans l'EOAD, avec une incidence évaluée à 5,3 pour 100000 [21]. Les principales causes identifiées sont liées à des mutations des gènes Préséniline 1, Préséniline 2 et du gène de la Protéine Précurseur de l'amyloïde [21, 40, 44].

## C. Imagerie de la maladie d'Alzheimer

### 1. Recommandations

Dans le cadre de l'évaluation initiale de troubles cognitifs, la HAS a émis des recommandations, actualisées en décembre 2011, concernant le bilan paraclinique à effectuer et propose la réalisation systématique d'une imagerie cérébrale morphologique. Celle-ci doit reposer en première intention sur une IRM encéphalique, à défaut un scanner.

Les objectifs de cet examen sont de :

- d'éliminer d'une autre étiologie (processus expansif, hydrocéphalie à pression normale, séquelle vasculaire...)
- de rechercher des zones d'atrophie focalisées, associées ou non à des lésions vasculaires.

Le protocole recommandé associe une exploration 3D T1 echo de gradient, avec reconstructions coronales obliques perpendiculaires aux hippocampes, des séquences axiales FLAIR, T2 echo de gradient, Diffusion et T2 spin-echo.

En cas de suspicion de maladie d'Alzheimer, la réalisation d'une imagerie fonctionnelle n'est actuellement pas systématique. Néanmoins, une tomographie d'émission monophotonique (TEMP) ou tomographie par émission de positons (TEP) peut être demandée en cas de démence atypique ou s'il existe un doute sur une dégénérescence fronto-temporale ou autre atrophie focale.

On peut donc approcher la Maladie d'Alzheimer en imagerie d'un point de vue structurel (nous parlerons exclusivement d'IRM) et fonctionnel (techniques d'imagerie médicale en médecine nucléaire, séquences avancées d'IRM).



## 2. Imagerie structurale par IRM

### a) Maladie d'Alzheimer

Comme nous l'avons vu précédemment, les zones où prédominent la tauopathie et la perte neuronale sont sujettes à une atrophie parenchymateuse, non homogène et progressive, analysable à l'aide des techniques d'imagerie structurale. Parmi celles-ci, l'IRM est supérieure au scanner pour l'exploration de la trophicité parenchymateuse, la détection de zones pathologiques et l'évaluation de lésions vasculaires, qui, comme nous l'avons vu précédemment, sont fréquemment associées à la pathologie. Les sites les plus précocement atteints sont les hippocampes, les amygdales et le cortex entorhinal, suivis du cortex cingulaire postérieur et des précunéus. L'atteinte s'étend secondairement vers le cortex pariétal, temporal inférieur et postéro-supérieur, et frontal, en particulier dans les gyri supérieurs et moyens [45-49].

L'exploration de patients au stade plus précoce de MCI à présentation amnésique a permis de détecter la présence de zones d'atrophie débutantes, mais bien présentes, prédominantes dans les régions temporales internes, avec une perte en volume hippocampique de l'ordre de 11 à 13 % comparativement à des sujets témoins, ainsi que dans le cortex temporopariétal [50-55]. La présence d'une atrophie temporale interne chez un patient MCI serait prédictive de l'évolution vers la MA [56-60].

L'atrophie temporale interne en IRM est un donc marqueur important du diagnostic et de l'évolutivité de la pathologie corrélée aux dépôts d'enchevêtrements

neurofibrillaires [61-63]. Elle peut être évaluée de manière subjective, par différents scores tels que l'échelle de Scheltens (tableau 1) [64], ou objectivable de manière précise par l'obtention d'une volumétrie manuelle, semi-automatique ou automatique [65, 66].

<b>MTA visual rating scale</b>			
<b>Score</b>	<b>Width of choroid fissure</b>	<b>Width of temporal horn</b>	<b>Height of hippocampal formation</b>
<b>0</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>1</b>	↑	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>2</b>	↑↑	↑↑	↓
<b>3</b>	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓
<b>4</b>	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

Tableau 1 : Échelle de Scheltens, classant en 4 grades l'atrophie temporale interne selon un plan d'analyse coronal perpendiculaire aux hippocampes (1992)

## b) EOAD

L'analyse de la trophicité parenchymateuse des patients atteints par l'EOAD a été l'objet de nombreuses études dans la littérature. Alors que d'un point de vue anatomopathologique, le substratum lésionnel est superposable à celui du LOAD bien que plus sévère, l'atteinte parenchymateuse présente quelques spécificités. Il existe en effet une atrophie moins marquée des régions temporales internes, en particulier du cortex entorhinal et des hippocampes, contrastant avec une atteinte plus sévère du cortex temporopariétal, des gyri cingulaires postérieurs et des précunéus [67-72]. Comparativement aux patients atteints de LOAD, les patients EOAD présenteraient des zones d'atrophie initiales larges au niveau cortical temporal, pariétal et frontal et progresseraient secondairement vers les régions

temporales internes, alors que les patients LOAD présenteraient une évolution inverse, avec une atteinte débutante corticale entorhinale et hippocampique pour secondairement se développer au niveau du néocortex temporopariétal [73].

Entre les différentes formes cliniques d'EOAD, chacune est associée à un pattern commun d'atrophie touchant les lobes pariétaux et temporaux, le cortex cingulaire postérieur et les précunéus. Néanmoins, les différents variants cliniques présenteraient également des zones d'atrophie spécifiques focalisées, localisées dans les gyri pariétaux supérieurs et les lobes occipitaux pour les formes postérieures (atrophie corticale postérieure), dans les gyri temporaux supérieurs et moyens pour les formes phasiques (aphasie logopénique progressive), dans les régions temporales internes, pariétales postérieures et préfrontales pour les formes amnésiques, les plus fréquentes [74, 75] (*Figure 4*).

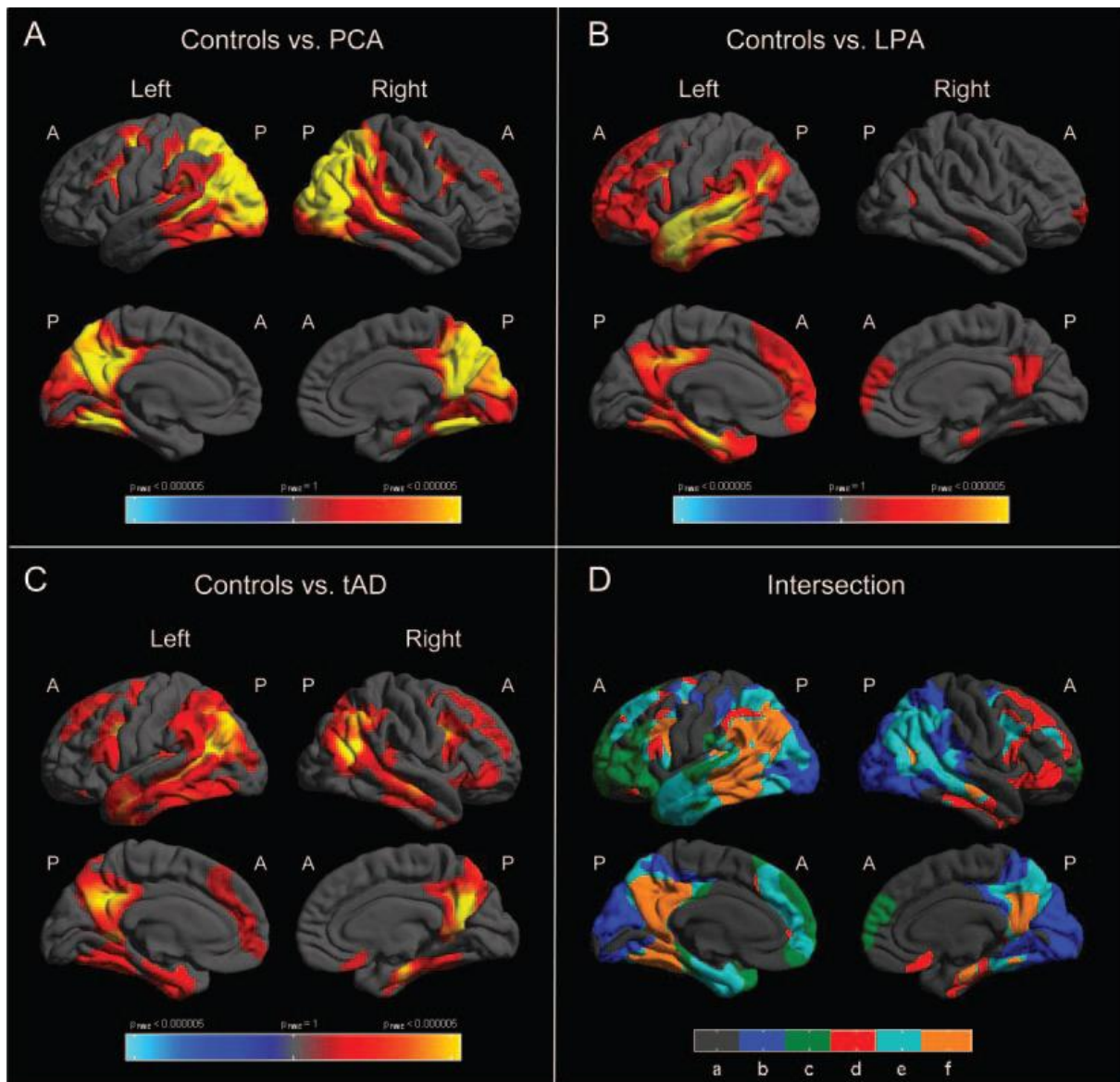


Figure 4 : Différences d'épaisseur corticale entre les sujets contrôle et les patients porteurs d'EOAD type atrophie corticale postérieure (PCA, image A), aphasie logopénique progressive (LPA, image B) et amnésique (tAD, image C) selon Ridgway (2012). Image D : Analyse de conjonction avec a : absence de réduction d'épaisseur corticale, b : réduction chez les PCA, c : réduction chez les LPA, d : réduction chez les tAD, e : réduction dans 2 groupes, f : réductions dans 3 groupes

### 3. Imagerie fonctionnelle perfusionnelle et métabolique en Médecine Nucléaire

#### a) Approche physiopathologique

L'activité du métabolisme glucidique est un reflet de la densité et du fonctionnement synaptique. De manière progressive, pendant les différentes phases précliniques puis cliniques de la MA, se développent des zones de réduction du métabolisme glucidique, dont le schéma d'évolution suit celui de la tauopathie, progressant des hippocampes vers les aires corticales associatives [76].

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer ces altérations métaboliques, tels que [77] :

- une *diminution de la densité et de l'activité* des terminaisons axonales des neurones et/ou des cellules gliales pré-synaptiques
- un *dysfonctionnement neuronal ou glial* sans lien avec l'activité neuronale
- un phénomène de *diaschisis*, expliquant par un processus de désafférentation les anomalies du métabolisme localisées dans des régions corticales situées à distance mais connectées aux hippocampes et au cortex entorhinal, comme le cortex cingulaire postérieur
- une *réduction de l'expression neuronale de gènes nucléaires nécessaires à l'encodage de sous-unités de la chaîne respiratoire mitochondriale*. Ceci a été mis en évidence dans la MA de manière significative dans les neurones du cortex cingulaire postérieur, des hippocampes et des gyri temporaux moyens

Le lien entre anomalies métaboliques et perfusionnelles est dû à l'existence du phénomène de *couplage neuro-vasculaire* au sein de l'unité neuro-vasculaire. Cette dernière est composée de cellules neuronales et gliales (astrocytes et péricytes) ainsi que de vaisseaux de petit calibre.

Le couplage neuro-vasculaire permet d'augmenter le débit sanguin cérébral (DSC) local lors de l'augmentation de l'activité neuronale régionale. Celle-ci, lorsqu'elle est intense, nécessite un apport d'énergie important sous la forme d'adénosine-triphosphate (ATP) afin de permettre à la cellule de revenir à un état basal. Le principal mécanisme producteur d'ATP en milieu aérobie est le cycle de Krebs, utilisant le pyruvate, produit final des voies de dégradation du glucose, et l'oxygène. Une augmentation de l'activité neuronale locale entraîne ainsi une majoration des besoins en glucose et en oxygène. Ce dernier provient de la circulation artérielle et une variation à la hausse du besoin se traduit par une activation du couplage neuro-vasculaire aboutissant à une augmentation de l'apport grâce à une élévation locale du DSC. Ceci est possible par le biais de différents phénomènes physiologiques tels que la production d'agents vasodilatateurs ( $\text{CO}_2$ , NO), de neurotransmetteurs comme le glutamate, ou une vasodilatation des artères piales par propagation de proche en proche à partir de la vasodilatation locale [78].

## b) Techniques d'imagerie en Médecine nucléaire

Les techniques d'imagerie en médecine nucléaire permettent d'approcher les deux versants du couplage neuro-vasculaire.

Le principe général de l'imagerie en médecine nucléaire consiste en la détection de photons émis directement ou indirectement par un radiotracer initialement injecté à un sujet par des détecteurs utilisant le principe de scintillation afin d'en déterminer sa distribution au sein du corps ou d'un organe cible [79].

Pour l'exploration encéphalique dans le cadre du bilan de troubles cognitifs, les techniques préférentiellement utilisées sont celles permettant une étude tridimensionnelle de la perfusion et du métabolisme cérébral, représentées respectivement par la TEMP et la TEP.

La réalisation de ces examens nécessite donc l'injection préalable d'un radiotracer, composé d'une molécule vectrice et d'un isotope radioactif détectable par ces modalités. L'isotope doit être stable, spécifique d'une fonction ou d'un organe et ne doit pas être toxique.

La TEMP est une technique d'imagerie tridimensionnelle permettant d'étudier la perfusion encéphalique, préférentiellement corticale, de manière semi-quantitative. Elle est basée sur la détection de photons gamma émis par un radiotracer. L'isotope le plus utilisé est le  $^{99m}\text{Tc}$  du fait de son énergie, de sa période et de ses propriétés chimiques. Les traceurs associés doivent être lipophiles pour traverser la barrière hémato-encéphalique passivement. Ce sont le plus souvent soit l'Héxaméthyl-propylène-amine-oxyme (HMPAO), soit l'Éthyl-cystéinate-dimer- $^{99m}\text{Tc}$  (ECD). Le HMPAO présente une fixation extra cérébrale marquée, potentiellement gênante, mais serait un meilleur marqueur perfusionnel que l'ECD. Ce dernier présenterait une fixation plus marquée dans les régions occipitales et moins intense en temporal interne, mais serait plus performant que le HMPAO dans l'approche de la MA [79].

L'injection du radiotracteur se fait en condition de repos neurosensoriel, pour une durée d'acquisition d'environ 30 minutes.

Lors de sa dégradation, l'isotope va libérer des photons gamma de 140 keV. La détection est réalisée à l'aide de gamma-caméras organisées en double ou triple tête, chacun étant constitué d'un collimateur, d'un cristal à scintillation et de photomultiplicateurs.

L'ensemble effectue des mouvements de rotation autour du patient, faisant l'acquisition de multiples projections qui, après reconstruction, permettront d'obtenir une cartographie témoignant de la distribution tridimensionnelle du traceur et donc du débit sanguin cérébral.

Le versant métabolique peut être exploré par la TEP. En imagerie par TEP, les isotopes utilisés sont des émetteurs de positons. Dans l'exploration des démences, on utilise une molécule vectrice analogue du glucose marquée par l'isotope Fluor 18, dont la demi-vie de 120 minutes est compatible avec un usage clinique. Le <sup>18</sup>fluorodésoxuglucose (<sup>18</sup>F-FDG) injecté est métabolisé dans les cellules consommatrices de glucose et a donc une forte affinité au niveau cérébral.

L'isotope se désintègre en libérant un positon qui, en interagissant avec un électron environnant, libère deux photons gamma de 511 keV de directions opposées lors d'une réaction dite d'annihilation [80].

La TEP va détecter ces deux photons et déterminer le lieu de la réaction d'annihilation, permettant ainsi d'évaluer l'activité métabolique locale.

La détection photonique est effectuée par un anneau constitué de multiples détecteurs entourant le patient et centré sur l'organe cible. Chaque détecteur est composé d'un cristal scintillateur et d'un photomultiplicateur propre. Lorsque deux



détecteurs opposés reçoivent quasi-simultanément deux photons de 511 keV, il s'agit d'une coïncidence vraie témoignant d'une émission de positon dans une région précise de l'organe étudié que le système va localiser. Les images sont constituées par reconstructions tomographiques à partir des données issues du circuit de coïncidence positionnées sur un sinogramme.

Un phénomène d'atténuation existe, une partie des photons étant atténuée dans les tissus corporels. Il est donc indispensable de procéder à une correction d'atténuation afin de ne pas sous-évaluer les fixations profondes de radiotraceurs. Les TEP sont ainsi fréquemment couplées à une tomodensitométrie permettant, d'une part, une correction efficace du phénomène d'atténuation par le calcul des coefficients d'atténuation linéaire et, d'autre part, l'accès à la résolution spatiale du scanner améliorant significativement la localisation anatomique lésionnelle.

L'imagerie par TEP enfin permet une quantification absolue de l'activité métabolique, normalisée selon l'activité injectée et le morphotype du patient et exprimée en Standardized Uptake Value (SUV).

### c) Maladie d'Alzheimer

Les techniques de médecine nucléaire telles que la  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET ou TEMP sont largement utilisées pour le diagnostic précoce des maladies neurodégénératives, même si en France, leur rôle est actuellement réservé à l'exploration de pathologies atypiques. Dans le cas de la MA, les anomalies spécifiques sont visualisables sous la forme de zones d'hypoperfusion en TEMP ou de réduction significative du métabolisme glucidique en  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET touchant le néocortex temporopariétal, les précunéus et le cortex cingulaire postérieur [77, 81, 82].

L'atteinte hippocampique a été sujette de nombreuses controverses, mais semble bien exister lorsqu'on l'évalue avec des méthodes de post-traitement adaptées [83] et pourrait être le point de départ de l'atteinte métabolique, suivant ainsi le schéma lésionnel anatomopathologique sous-jacent et précédant largement l'atteinte clinique [76, 84].

Selon les données de 5 études, la  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET permet de différencier les patients atteints de la MA de sujets contrôle avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 90 % [77]. Dans le cadre d'une étude reposant sur l'évaluation initiale de troubles cognitifs de 102 patients avec suivi clinique, la  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET présentait une sensibilité de 78 % et une spécificité de 81 % pour le diagnostic de MA [85]. Dans une large étude comparant les données de la  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET à l'analyse post-mortem, la sensibilité et la spécificité de la technique d'imagerie étaient de 94 % et 73 % pour le diagnostic de MA [86]. Enfin, il est à souligner que la  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET présente un excellent rapport de vraisemblance négatif, la probabilité de déclencher la maladie après un examen normal étant très faible, même plusieurs années après l'examen [77, 86, 87].

L'altération du métabolisme glucidique précède la phase d'état de la MA et même l'apparition des premiers symptômes de plusieurs années, mais sa sévérité est corrélée à la gravité de l'atteinte clinique [76]. Chez les patients présentant un MCI de type amnésique, des zones d'hypométabolisme significatives de topographie superposable à celles visibles au stade de MA sont ainsi déjà présentes, bien que d'intensité moins marquée [82, 88, 89]. Par ailleurs, les patients MCI présentant un pattern métabolique de type MA présentent un risque nettement majoré de progression clinique vers la MA dans les années suivantes [90-92]. Dans ce cadre, la

$^{18}\text{F}$ -FDG-PET présente une sensibilité et une spécificité de 89 % et de 85 % dans la distinction des sujets évoluant ou non vers la démence [93].

Utilisée fréquemment en routine clinique, la TEMP présenterait quant à elle une sensibilité et une spécificité inférieure à la  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET dans la différenciation entre patients atteints de la MA et sujets sains, les réductions de métabolisme glucidique étant plus profondes et plus étendues [94].

#### d) EOAD

Comparativement à la LOAD et pour une sévérité clinique identique, l'EOAD est associée en  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET à la présence de zones d'hypométabolisme à la fois d'intensité plus marquée et d'étendue plus large, localisées préférentiellement au niveau du néocortex temporopariétal, le cortex cingulaire postérieur et les précunéus [35, 95, 96] (*Figure 5*). La  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET pourrait également détecter des altérations précoces du métabolisme avant l'apparition d'anomalie structurelle chez les sujets en phase présymptomatique issus de familles porteuses de forme autosomique dominante d'EOAD [97].

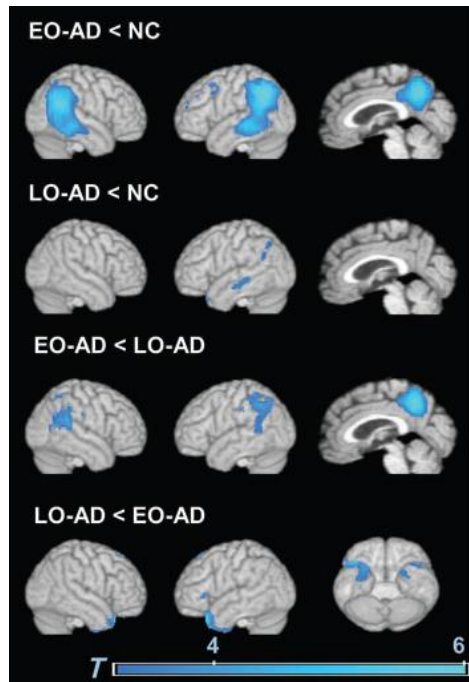


Figure 5 : Cartes de T-score représentant les zones d'hypométabolisme chez les patients EOAD et LOAD comparativement aux témoins (NC) et entre eux selon Rabinovici (2010).

#### 4. Technique de marquage de spin

La technique de marquage de spin, ou Arterial Spin Labeling (ASL), est une séquence d'IRM permettant d'accéder à une évaluation rapide de la perfusion encéphalique grâce à la génération de cartographies de DSC de manière non invasive et reproductible.

##### a) Principes de la séquence

L'objectif général de la technique est l'obtention d'une imagerie du DSC sans injection de chélates de gadolinium, en utilisant les protons du sang artériel

comme traceur endogène. Elle repose sur la saturation des protons des molécules d'eaux contenues dans le sang des artères à destination encéphalique appliquée sur une coupe placée en amont de la région étudiée, produisant une image dite "marquée" [98]. Une image dite "contrôle" est également acquise, sans saturation préalable des protons du sang artériel. La différence de signal entre les deux images est un reflet de la perfusion cérébrale locale (*Figure 6*). L'obtention d'une quantification absolue du DSC est réalisable. Bien qu'elle soit fréquemment l'objet de larges études cliniques, portant en particulier sur les pathologies neurodégénératives, l'ASL demeure assez peu utilisée en pratique clinique. En effet, la différence de signal mesurée entre l'image marquée et l'image de contrôle est très faible, de l'ordre de 1 à 2 % [99]. Le rapport signal sur bruit (signal-to-noise ratio ou SNR) est très bas pour une IRM présentant un champ magnétique de 1,5 Tesla. L'obtention d'images interprétables nécessite alors un temps d'acquisition relativement long. L'utilisation d'un champ plus intense, 3 Tesla par exemple, permet à la fois une majoration du SNR mais également un allongement des temps de relaxation longitudinale T1, bénéficiant directement à la réalisation d'une séquence satisfaisante dans un laps de temps raisonnable [100-103]. L'utilisation d'antennes multicanaux en réseau phasé, de type 32 canaux, permet également d'améliorer le SNR et le rapport contraste sur bruit (contrast-to-noise ratio ou CNR) sur les IRM à champ élevé [104].

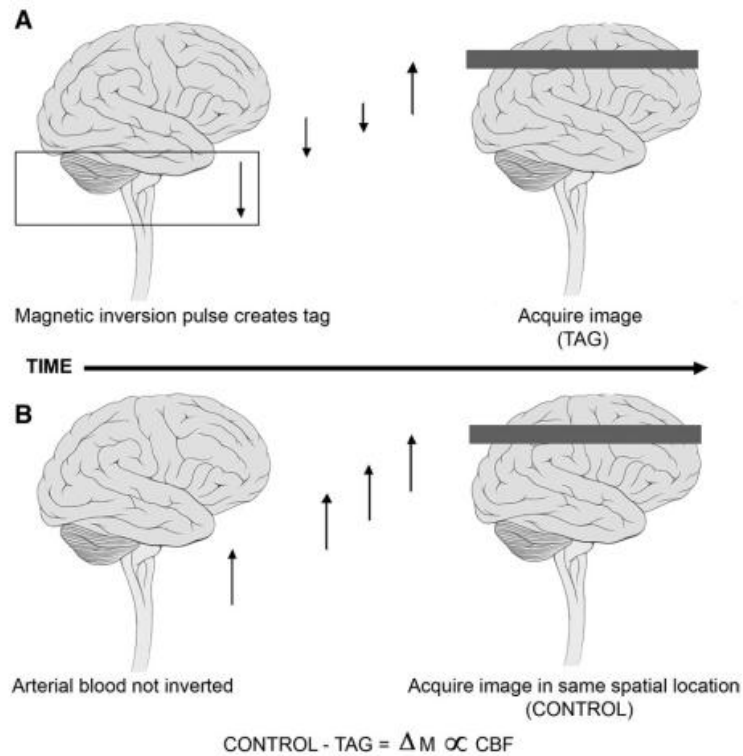


Figure 6 : Illustration d'une séquence d'ASL pulsée selon Brumm [105]. En A, les spins des protons du sang artériel sont saturés au niveau d'une coupe située en amont de la région imagée, où le signal sera ensuite relevé après un temps d'inversion déterminé. En B est représentée l'image de contrôle sans saturation préalable. La différence entre les deux est reportée sur une cartographie reflétant la perfusion encéphalique.

## b) Différentes méthodes utilisables

Plusieurs techniques d'ASL existent : les méthodes pulsée (PASL), continue (CASL) et pseudo-continue (pCASL) [106].

La méthode PASL est fondée sur l'application d'une onde de radiofréquence courte inversant les spins des protons du sang artériel contenus dans une coupe épaisse

située à proximité de la région étudiée. Ses avantages sont une efficacité de marquage élevée (0,97), supérieure à celle de la méthode continue, et une insensibilité aux variations de vitesse vasculaire [107]. Le SNR est cependant plus faible qu'en continu [108].

La méthode CASL consiste en l'application d'une longue onde de radiofréquence continue, durant 1 à 2 secondes, induisant une inversion adiabatique suivant le flux vasculaire juste en amont du plan étudié. Le SNR est particulièrement élevé, tout comme l'énergie déposée au sein des tissus (Taux d'Absorption Spécifique : TAS ou SAR : Specific Absorption Rate), réduisant l'utilisation de cette technique en pratique courante, en particulier à 3 Tesla. L'efficacité de marquage est plus faible qu'en PASL, et est influencée par les variations de vitesse vasculaire [107]. De plus, les effets de transfert de magnétisation peuvent être importants.

La méthode pCASL présente les avantages des deux techniques précédentes sans leurs principaux inconvénients. Elle utilise un train rapide d'ondes de radiofréquence mimant une inversion adiabatique des protons du sang artériel, permettant d'obtenir un SNR et une efficacité de marquage élevée (0,85) sans élévation excessive du SAR [107-109]. Cette séquence présente la reproductibilité immédiate et retardée la plus élevée des 3 méthodes. Elle présente également une nette supériorité comparativement à la technique pulsée pour le SNR, avec un gain évalué à 58 % [110]. Nous avons choisi la méthode pCASL pour traiter nos différents objectifs. Les principaux avantages et inconvénients de chaque technique sont rapportés dans le tableau 2.

Type d'ASL	Méthode	Avantages	Inconvénients
ASL Continue (CASL)	Onde RF longue et continue, induisant une inversion adiabatique suivant le flux vasculaire	SNR élevé > PASL Temps de transit réduit	Efficacité de marquage inférieure Taux d'absorption spécifique important Transfert de magnétisation
ASL pulsée (PASL)	Onde RF courte inversant une coupe épaisse en amont de la région examinée	Efficacité de marquage élevée Taux d'absorption spécifique faible	SNR plus faible Temps de transit supérieur
ASL Pseudo Continue (pCASL)	Train rapide d'ondes de radiofréquence mimant une inversion adiabatique	SNR élevé > PASL Efficacité de marquage élevée / CASL	Taux d'absorption spécifique > PASL mais limité

Tableau 2 : Principaux avantages et inconvénients des différentes méthodes d'ASL

### c) Recommandations techniques en pratique clinique

Des recommandations d'ordre technique ont été préconisées récemment par le groupe d'étude de la perfusion (Perfusion Study Group) de l'International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) et le consortium européen "ASL in Dementia" (AID) pour la réalisation de séquence d'ASL en pratique clinique [111].

Il est ainsi préconisé d'utiliser :

- un champ magnétique de 3 Tesla par rapport à un champ de 1,5 Tesla, même si ce dernier peut donner des résultats satisfaisants
- une antenne tête réceptrice avec au moins 8 canaux en réseau phasé



- une séquence de type pCASL en première intention parmi les trois méthodes existantes
- un délai post-marquage (ou post labeling delay, PLD), correspondant au temps entre l'application du pulse d'inversion et l'acquisition de l'image marquée, et extrêmement dépendant de la vitesse circulatoire du patient étudié), adapté à l'âge et l'état vasculaire et la pathologie suspectés du patient.
- une suppression de l'arrière-plan (background suppression), en particulier pour les séquences 3D
- une séquence type 3D multi-echo Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement (RARE) ou 3D GRadient And Spin Echo (GRASE) par rapport aux séquences 2D, de par leur faible sensibilité aux inhomogénéités du champ magnétique, de la meilleure efficacité de la suppression de l'arrière-plan et de la rapidité de l'acquisition spiralée
- un facteur d'accélération d'imagerie parallèle de 2 à 3
- une correction des artefacts de mouvement, de type prospectif si possible

#### d) Application à la maladie d'Alzheimer

L'ASL, de par son caractère non invasif, a été l'objet de nombreuses études portant sur l'exploration des troubles cognitifs et le bilan de MA avérée ou suspectée. Celles-ci ont permis de mettre en évidence la présence de zones d'hypoperfusion significative localisées dans les lobes pariétaux, prédominant dans les lobules pariétaux inférieurs, les précunéus, le cortex cingulaire postérieur, les gyri temporaux et frontaux moyens [112-116] (*Figure 7*). Cette topographie lésionnelle

apparaît superposable à celle détectée grâce à la  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET [112, 116, 117], mais est différente du schéma de répartition des zones les plus atrophiées, constituées par les hippocampes et le cortex entorhinal, ceci étant vraisemblablement lié au phénomène de diaschisis [112]. Par ailleurs, l'intensité et l'extension de l'hypoperfusion apparaissent corrélées à la sévérité de l'atteinte clinique [114, 118].

Chez les patients porteurs de MCI, l'ASL révèle une restriction du DSC dans les lobes pariétaux inférieurs, les précunéus et le cortex cingulaire postérieur [113, 115, 116, 118].

En IRM fonctionnelle par ASL, les patients porteurs de MCI de forme amnésique présenteraient une hypoperfusion basale du précunéus et du cunéus droits s'étendant vers le cortex cingulaire postérieur lors de la réalisation de tâches d'encodage mnésique, contrastant avec un défaut d'élévation du DSC dans la région para-hippocampique droite, siège d'une hyperperfusion réactionnelle chez les sujets témoins [119].

Chao et al. ont montré que le volume hippocampique basal et les perfusions basales pariétale inférieure droite et frontale moyenne droite étaient les principaux facteurs de risque de conversion de la phase de MCI vers la MA. La perfusion basale du précunéus droit prédisait quant à elle le déclin cognitif selon l'échelle du Clinical Dementia Rating (CDR) Sum of Boxes [120].

En outre, plusieurs études ont décrit chez les patients MCI la présence d'une majoration de la perfusion parenchymateuse touchant certaines régions spécifiques, telles que l'hippocampe gauche, l'amygdale droite, les lobes frontaux et certaines zones du lobe temporal droit comparativement aux sujets témoins [115, 121]. Cette hypervascularisation pourrait suggérer la mise en jeu de

mécanismes cellulaires et vasculaires locaux compensant le processus lésionnel de la MA. L'augmentation du DSC pourrait s'avérer être plus marquée chez les patients MCI porteurs de l'ApoE4 que chez les non-porteurs, en particulier dans le gyrus para-hippocampique et le cortex cingulaire postérieur droits, alors que ces zones sont paradoxalement de perfusion moindre chez les patients MA porteurs de l'allèle comparativement aux non-porteurs [122].

Enfin, une étude longitudinale récente a identifié la présence d'une diminution du DSC basal dans le cortex cingulaire postérieur de sujets initialement cognitivement sains et présentant à 18 mois une détérioration mnésique comparativement au DSC local des sujets cognitivement stables [123]. Une faible valeur du DSC cingulaire postérieur, similaire à celle des patients MCI de l'étude, pourrait donc être prédictive d'une détérioration mnésique chez les sujets âgés sains.

Deux points concernant l'utilisation de l'ASL méritent d'être soulignés. Tout d'abord, si de nombreuses études de groupe ont été réalisées sur le sujet, très peu d'études ont porté sur l'analyse de cartographies d'ASL à l'étage individuel en condition de routine clinique [117, 124]. Bien que l'ASL soit une technique sensible pour l'évaluation de la perfusion corticale encéphalique [125] et que le cortex soit précisément la cible de l'analyse à réaliser chez les patients suspects de MA, les cartographies qualitatives de DSC sont d'interprétation difficile, en particulier à un stade précoce. Ceci est principalement lié au faible SNR et à la résolution spatiale limitée de la séquence, ainsi qu'à l'hétérogénéité de distribution des zones pathologiques, peu contrastées comparativement aux zones saines, phénomène majoré par l'atrophie corticale associée.

Enfin, à notre connaissance, aucune étude antérieure ne s'est intéressée à l'exploration des patients porteurs d'EOAD par ASL.

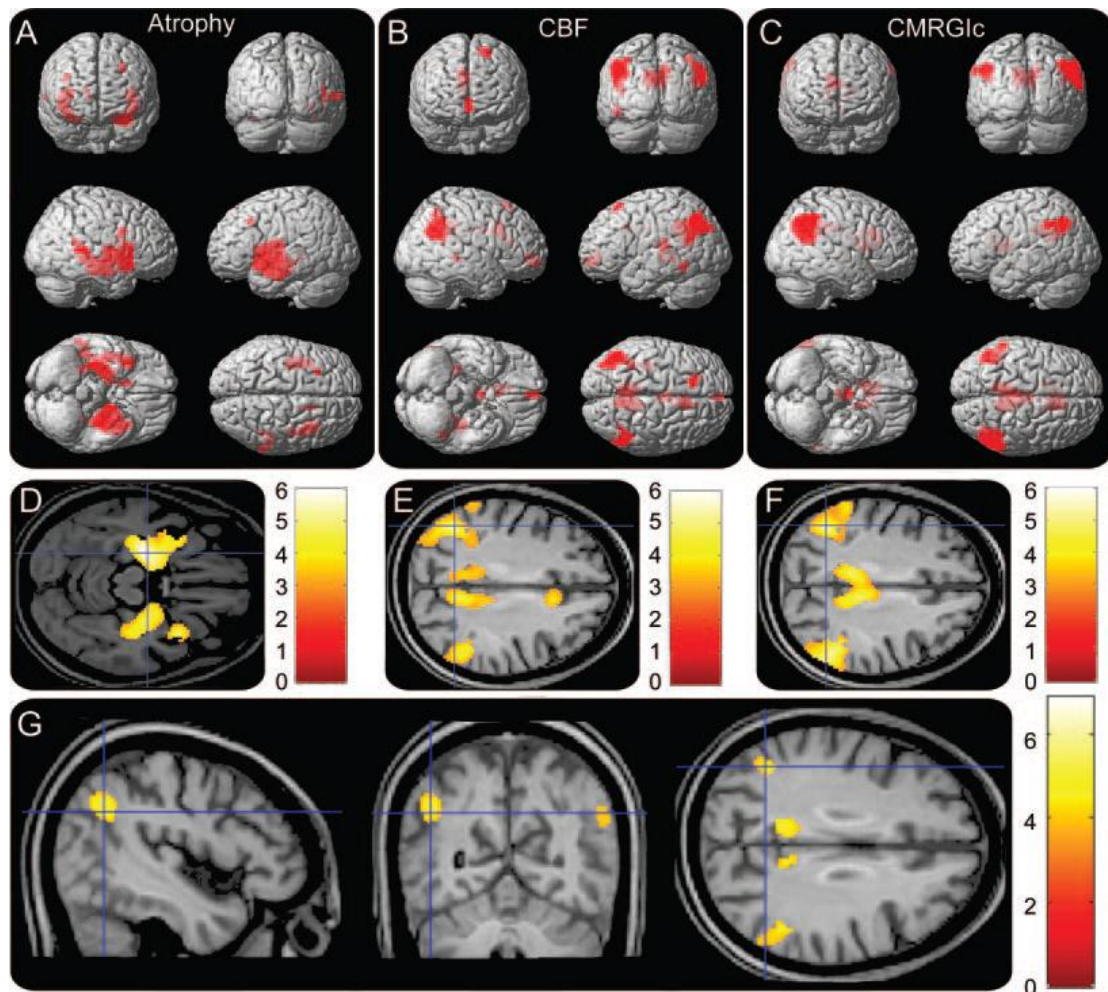


Figure 7 : Zones significatives (couleur rouge) d'atrophie (A et D), d'hypoperfusion en ASL (B et E) et d'hypométabolisme en  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP (C et F) d'une cohorte de 15 patients porteurs de MA comparativement à 19 sujets contrôle selon Chen (2011). Analyse de conjonction (G) montrant les zones de chevauchement entre hypoperfusion et hypométabolisme

## V. Objectifs

Trois objectifs principaux ont été déterminés pendant le déroulement de la thèse :

### A. Objectifs principaux :

- 1er objectif, développement technique : Optimisation de la qualité d'image des cartographies d'ASL par application corticale surfacique chez des malades Alzheimer jeunes.

Comme nous l'avons vu précédemment, peu d'études se sont intéressées à l'apport de l'ASL dans la détection de la MA au niveau individuel, du fait de cartographies hétérogènes et fréquemment peu concluantes. Notre premier travail fut de mettre en œuvre un post-traitement améliorant de manière significative la qualité d'image des cartographies d'ASL, comprenant une correction des effets de volume partiel et une normalisation d'intensité spécifique, donnant accès à une représentation surfacique corticale tridimensionnelle interactive. Notre procédé a été appliqué à une cohorte de malades Alzheimer jeunes.

- 2e objectif, étude clinique : Détection des patterns d'hypoperfusion et d'hypométabolisme cérébraux en ASL et FDG-TEP chez des malades Alzheimer jeunes.

La MA à mode de début précoce, bien que non spécifique d'un point de vue anatomopathologique, est fréquemment associée à des présentations cliniques atypiques, ainsi qu'à une atteinte structurelle et métabolique

postérieure prédominante. La séquence d'ASL, non invasive et simple à implémenter dans un protocole d'IRM, n'a jamais fait l'objet d'une étude chez les patients atteints d'EOAD. Notre objectif était d'explorer une cohorte de patients atteints d'EOAD, et de confronter les données perfusionnelles au pattern détecté par le biais de la  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP.

- 3e objectif, étude clinique : *Trophicité corticale et perfusion cérébrale : Analyse comparative chez des patients atteints d'EOAD et de LOAD.*

Cette étude vise à comparer les anomalies structurelles et perfusionnelles entre deux groupes de patients atteints respectivement d'EOAD et de LOAD. Étant donné la nécessité de comparaison de nos cohortes à de groupes témoins, actuellement en cours de constitution, ce travail est en cours de réalisation et sera traité à ce titre dans le chapitre *Perspectives*.

## B. Perspectives :

- *IRM fonctionnelle de repos par ASL : Analyse comparative chez des patients atteints d'EOAD et de LOAD.*
- *Suivi longitudinal des altérations perfusionnelles encéphaliques des patients Alzheimer jeunes*

## VI. Méthodologie générale

Sont présentés ici les éléments de méthodologie communs aux différents travaux menés à terme, concernant les caractéristiques générales de la population incluse, le protocole d'IRM et le post-traitement réalisés de manière systématique. Les caractéristiques propres à chaque étude seront détaillées dans des chapitres spécifiques.

### A. Population étudiée

Dans nos études prospectives, tous les patients malades Alzheimer jeunes inclus étaient suivis dans le Centre Mémoire de Recherche et de Ressources (CMRR) de l'Hôpital Roger Salengro - Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, un des 3 sites du CNR-MAJ (Centre National de Référence pour les Malades Alzheimer Jeunes) avec les Centres de Rouen et de la Pitié-Salpêtrière, et faisaient partie de la Cohorte COMAJ.

Celle-ci repose sur une étude longitudinale multimodale, incluant des sujets atteints de la MA avec un âge de début inférieur à 60 ans, durant 36 mois à partir de l'inclusion. Les sujets bénéficient dans le cadre du suivi de consultations neurologiques biannuelles, d'une évaluation neuropsychologique, d'une imagerie structurelle et fonctionnelle (IRM et FDG-TEP) annuelle (cf. annexe 8).

Le diagnostic de MA était basé sur les recommandations du National Institute on Aging et de l'Alzheimer's Association, incluant l'histoire clinique, les examens cliniques et neuropsychologiques, les données du liquide céphalo-rachidien et

l'imagerie (IRM et  $^{18}\text{F}$ FDG-TEP). Les études furent approuvées par le comité de protection des personnes. Un consentement écrit fut obtenu de chaque participant.

## B. Protocole d'imagerie

L'ensemble des examens fut réalisé sur une IRM 3 Tesla Philips Achieva (Philips Healthcare, Best, Pays-Bas) avec une antenne tête réceptrice à 8 canaux en réseau phasé et une antenne émettrice corps entier.

Le protocole comprenait systématiquement une séquence anatomique tridimensionnelle (3D) T1 et une séquence de pCASL.

La séquence 3D T1 était de type echo de gradient (Fast Field Echo ou FFE), acquise selon une série de 160 coupes sagittales composée de voxels isotropiques de  $1\text{ mm}^3$  selon les paramètres suivants : champ de vue (FOV)= $256*256\text{mm}$ , matrice= $256*256$ , TE= $4,6\text{ms}$ , TR="shortest" et angle de bascule= $8^\circ$ .

La séquence pCASL était basée sur une technique 2D Echo Planar Imaging (EPI) single-shot composée de 24 coupes de 5 mm d'épaisseur, acquises selon un mode ascendant, pour une matrice de  $80*80$ , une taille de voxel de  $3*3\text{ mm}$ . La couverture totale était de 120 mm, strictement positionnée de l'étage sustentoriel jusqu'au vertex, au détriment d'une partie de l'étage sous-tentorial. Ceci permettait de couvrir des zones anatomiques superposables chez l'ensemble des patients. Le nombre de paires (images marquées/contrôles) acquises a été fixé à 30. Le plan de marquage était placé 90 mm sous la boîte d'acquisition. La durée de



marquage des spins était de 1650 ms pour un temps d'inversion de 1525 ms. L'imagerie parallèle fut utilisée avec un facteur SENSE à 2,5. Le TR était fixé à 4 050 ms, le TE à 14 ms. Les vascular crushers n'ont pas été activés. La suppression de l'arrière-plan a été réglée de manière automatique. La durée totale d'acquisition de la séquence était de 4 mn 11 s.

### C. Traitement des données

Les images T1 volumiques furent traitées en utilisant le logiciel Freesurfer (v5.1, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Les étapes effectuées incluaient la correction de la non-uniformisation du signal, la normalisation spatiale, la normalisation du signal, la création du masque du crâne et la segmentation des tissus encéphaliques [126]. Des maillages triangulaires furent utilisés pour obtenir les surfaces corticales internes et externes de chaque sujet, qui furent extraites et recalées sur la surface type "fsaverage" de Freesurfer en utilisant un algorithme sphérique [127].

De manière individuelle, les images contrôles et marquées issues des séquences d'ASL de chaque patient bénéficièrent d'une correction de mouvement en utilisant le logiciel Statistical Parametric Mapping (SPM8) (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, UK) et une image de perfusion moyenne fut calculée par soustraction de ces images corrigées.

Le modèle cinétique était exprimé selon [128, 129]:

$$\text{DSC (ml/100g/ min)} = \frac{6000\Delta_M\lambda R_{1A}}{2\alpha M_0(\exp(-\omega R_{1A}) - \exp(-(\tau + \omega)R_{1A}))}$$

où DSC est le débit sanguin cérébral,  $\lambda$  est le coefficient de partage sang/tissu (0,91),  $R_{1A}$  est le taux de relaxation longitudinal du sang (1/1664 ms),  $\alpha$  est le taux d'efficacité moyenne de marquage (0,85),  $M_0$  est le signal d'équilibre du cerveau,  $\omega$  est le temps d'inversion (1525 ms) et  $\tau$  est la durée de l'impulsion de radiofréquence [128].

L'image perfusionnelle et la cartographie DSC furent rééchantillonnées et recalées sur la séquence volumique T1 selon une méthode appelée "boundary-based registration" [130]. Celle-ci, utilisant une étape supplémentaire basée sur un alignement à la référence en maximisant le gradient d'intensité à travers les limites des tissus (les "boundaries"), est plus précise que les algorithmes les plus fréquemment utilisés. Une correction des effets de volume partiel fut effectuée sur les cartographies de DSC à l'aide du logiciel PVELab (<https://nru.dk/downloads/software/>).

Chaque cartographie de DSC corticale fut individuellement normalisée pour compenser la variabilité interindividuelle du signal perfusionnel, tout en préservant la détection des zones pathologiques [131]. Cette normalisation correspondait à la correction des cartographies vers la valeur moyenne globale de DSC divisée par l'écart-type. Puis, la cartographie de DSC fut projetée sur le ruban cortical de

chaque sujet en utilisant les surfaces corticales interne et externe et une fraction de projection de 0,5 (correspondant à la moitié de la distance entre les deux surfaces corticales). Un procédé de lissage surfacique fut enfin appliqué à l'aide de Freesurfer afin de réduire la variance des données.

## VII. Résultats

### ***A. Aspect technique : Application corticale surfacique des cartographies d'ASL de patients Alzheimer jeunes***

#### 1. Résumé

L'imagerie de perfusion par marquage de spin ou ASL est une séquence d'IRM prometteuse permettant la détection non invasive d'anomalies perfusionnelles corticales dans les maladies neurodégénératives, en particulier dans les études de groupe. Son interprétation demeure cependant délicate au niveau individuel en pratique clinique. La technique d'application surfacique corticale des cartographies d'ASL permet d'améliorer la qualité d'image et la représentation visuelle et spatiale perfusionnelle encéphalique.

Les résultats de l'application de cette technique à un groupe de patients Alzheimer jeunes ont fait l'objet d'une publication scientifique dans le journal *European Radiology* sous le titre "*Optimization of brain perfusion image quality by cortical surface-based projection of arterial spin labeling maps in early-onset Alzheimer's disease patients*" soit "*Optimisation de la qualité d'image des cartographies d'ASL par application corticale surfacique chez des malades Alzheimer jeunes*".

## 2. Matériels et méthodes

- *Population*

Les critères d'inclusion suivaient ceux décrits dans le chapitre VI. *Méthodologie générale, A. Population étudiée.*

L'échantillon était composé de 18 patients dont 9 femmes et 9 hommes avec une moyenne d'âge de  $61,3 \pm 7$  ans, un âge de début moyen de la maladie de  $55,8 \pm 8$  ans et un score MMS moyen de  $19 \pm 4$ .

- *Protocole d'imagerie et Post-traitement*

Le protocole d'imagerie était identique à celui décrit dans la méthodologie générale. De même, la génération des cartographies de DSC et l'application corticale surfacique suivaient les étapes prédéfinies.

- *Analyse d'image*

La qualité d'image fut analysée en double aveugle par deux neuroradiologues évaluant la qualité de la segmentation corticale (critères de cotation : 1 - faible qualité avec mauvaise définition des contours corticaux, 2 - qualité intermédiaire avec défauts locaux de segmentation, 3 - qualité optimale de segmentation avec une délimitation précise des contours corticaux) et la représentation corticale surfacique perfusionnelle (critères de cotation : 1 - carte hétérogène avec larges zones artefactées, 2 - carte sous-optimale mais interprétable avec présence de zones d'analyse difficile, 3 - carte de bonne qualité avec présence de zones bien définies d'anomalies perfusionnelles). La reproductibilité inter-observateur de ces deux analyses a été déterminée par le

calcul de coefficients kappa de Cohen. Les cas litigieux ont ensuite été revus conjointement par les lecteurs afin d'obtenir un consensus.

### 3. Résultats

Le post-traitement complet a pu être réalisé entièrement pour l'ensemble des 18 examens, avec l'obtention de cartographies surfaciques d'ASL interactives. Concernant la reproductibilité inter-observateur de l'analyse d'image, après analyse en double-aveugle par deux neuroradiologues expérimentés (lecteur 1 SV : >6 années d'expérience, lecteur 2 CD : >10 années d'expérience), le coefficient kappa était de 0,73 (écart-type : 0,20, 95 %, intervalle de confiance : 0,34 à 1,13) pour la qualité de segmentation et de 0,72 (écart type: 0,24, 95 %, intervalle de confiance: 0,26 to 1,19) pour la qualité d'image des cartographies surfaciques corticales de perfusion, ce qui correspond dans les deux cas à un accord fort.

Après consensus, la qualité de segmentation était évaluée à 3 - segmentation optimale, pour 13 patients sur 18, soit 72 % des cas, à 2 - défauts locaux, pour 4 patients, soit 22 %, et à 1 - mauvaise qualité, pour 1 patient, soit 6 % (figure 8). La qualité d'image des cartographies surfaciques perfusionnelles était évaluée à 3 - bonne qualité, pour 13 patients sur 18, soit 72 % des cas, et à 2 - sous-optimale mais interprétable, pour 5 patients sur 18, soit 28 % des cas. Aucune cartographie surfacique ne fut jugée ininterprétable ou excessivement artéfactée.

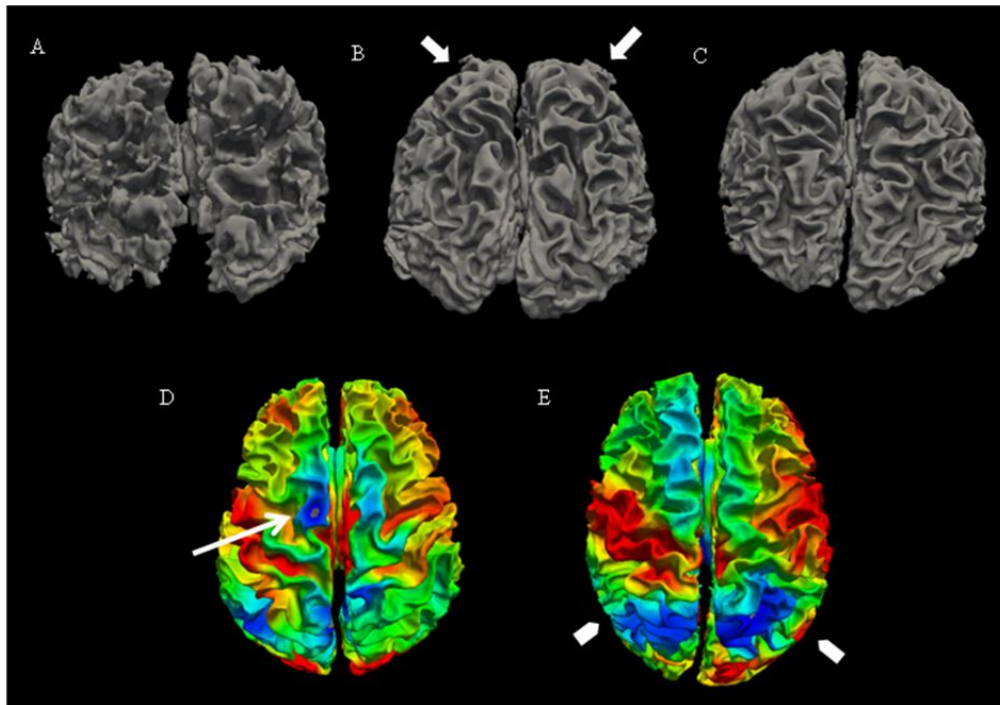


Figure 8 : Exemples de représentations corticales surfaciques montrant les différents critères de cotation de l'analyse de la qualité d'image. Rangée du haut : vues postérieures de différents types de qualité de segmentation. A : critère 1, mauvaise qualité; B : critère 2, qualité intermédiaire avec défauts locaux (flèches larges); C : critère 3, segmentation optimale. Rangée du bas : vues supérieures de 2 types de qualité de cartographies de perfusion surfacique. D : critère 2, qualité intermédiaire avec zones douteuses d'hypoperfusion localisées dans le cortex prémoteur (flèche blanche), contrastant avec une discrète hypoperfusion des lobes pariétaux. E : critère 3, avec la présence de zones homogènes d'hypoperfusion (têtes de flèche) localisées dans les zones typiques d'atteinte de la pathologie.

## 4. Discussion

Notre étude montre que la qualité d'image et la représentation visuelle perfusionnelle peuvent être améliorées par l'application d'une projection surfacique corticale des données d'ASL. Ce procédé a déjà été implémenté par le passé mais aucune étude n'a précédemment utilisée la projection corticale surfacique afin d'améliorer la qualité d'image des données d'ASL pour l'analyse individuelle perfusionnelle de patients atteints de la MA [132-135].

- *Avantages du procédé*

D'un point de vue technique, la projection surfacique présente plusieurs avantages. Tout d'abord, le lissage surfacique préserve la géométrie de la surface du cortex. Le procédé respecte mieux le signal des différents territoires corticaux que le lissage volumétrique gaussien [132]. La précision des valeurs de DSC est améliorée par la correction des effets de volume partiel. Enfin, une fois achevée, le procédé donne accès à une représentation tridimensionnelle des cartographies d'ASL, procurant une vision exhaustive et interactive de l'ensemble de la surface du cerveau, incluant des zones fréquemment atteintes par la MA mais difficilement analysables sur les coupes natives axiales, comme, par exemple, les précunéus, dont la disposition anatomique respecte un plan sagittal (figures 9 et 10).

- *Limites*

La principale limite est la durée du post-traitement, exigeant plusieurs heures afin d'effectuer les différentes étapes successives. Ainsi, l'interprétation des cartographies surfaciques ne peut être réalisée immédiatement après acquisition



mais doit être décalée d'un délai minimum incompressible. La présence d'artefacts de mouvement, liés à la durée d'acquisition des séquences ainsi qu'à l'anxiété et aux troubles neurologiques des patients, peut entraîner des défauts de segmentation des séquences 3D T1 ainsi que des échecs du post-traitement. Nous avons choisi le logiciel PVElab, initialement créé pour les techniques de médecine nucléaire comme la TEP, pour la correction des effets de volume partiel. D'autres méthodes déjà testées à partir de cartographies d'ASL auraient pu être utilisées [136]. Cependant, PVElab n'est pas spécifiquement adapté aux techniques de médecine nucléaire et peut également être appliqué directement aux données d'ASL. De plus, l'ensemble de notre post-traitement surfacique peut être implémenté à la fois aux données de TEP et d'ASL. Ensuite, notre post-traitement ne comprenait pas de correction de distorsion. Or, l'analyse surfacique est relativement sensible à la distorsion géométrique et cette correction devrait être ajoutée à l'avenir [137]. Enfin, nous avons utilisé une séquence de type 2D EPI pCASL qui semble être moins fiable que les séquences 3D de type RARE ou GRASE du fait d'un SNR et d'une résolution spatiale plus faible [111]. Néanmoins, notre procédé peut être appliqué aussi bien sur des séquences 3D que sur 2D, leur procurant alors une représentation corticale plus globale et précise que les reconstructions multi-planaires classiquement utilisées. Il a aussi été démontré que les séquences 2D pCASL procuraient un plus haut degré de corrélation spatiale que les autres techniques d'imagerie comme la TEP [138].

- *Conclusion de l'étude*

Pour conclure, la projection corticale surfacique des cartographies de perfusion est techniquement faisable avec une bonne qualité d'image et pourrait entraîner une amélioration significative de la détection des zones focales d'hypoperfusion dans l'exploration en ASL des pathologies neurodégénératives en pratique clinique.

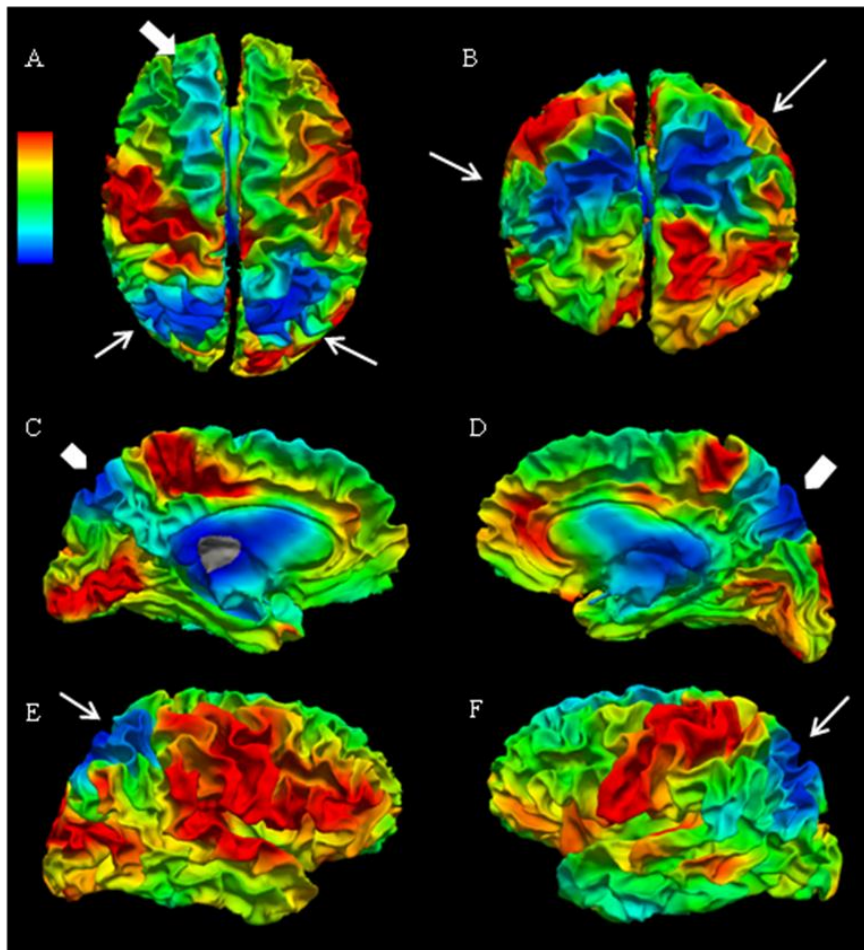


Figure 9 : Représentation corticale surfacique d'une cartographie d'ASL d'une patiente de 66 ans suivie pour MA depuis l'âge de 58 ans avec vues supérieure (A), postérieure (B), médiales gauche (C) et droite (D), latérales droite (E) et gauche (F). Les zones pathologiques apparaissent ici bien visibles, touchant sévèrement les gyri pariétaux supérieurs et inférieurs (flèches blanches), les précunéus (tête de flèches), et moins intensément le gyrus frontal supérieur gauche (flèche large).

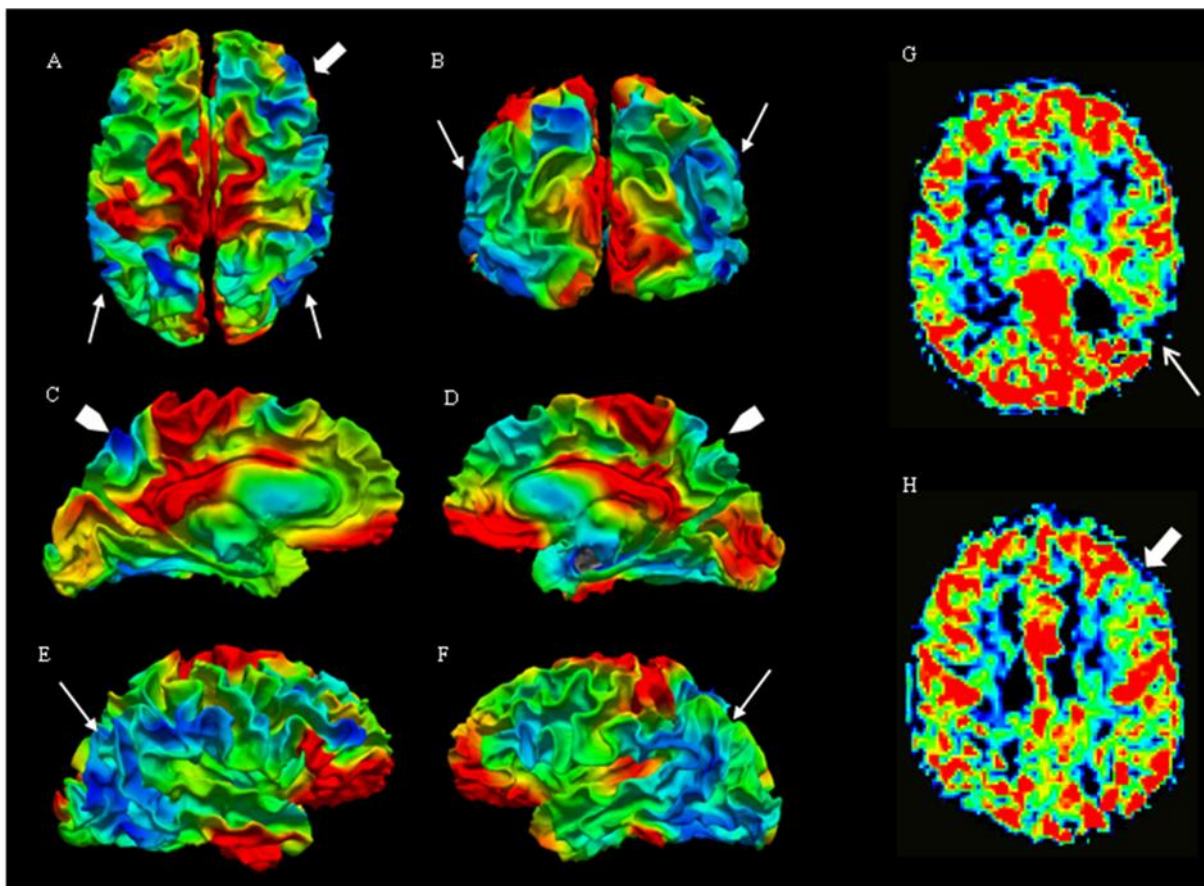


Figure 10 : Représentation corticale surfacique d'une cartographie d'ASL d'une patiente de 56 ans avec vues supérieure (A), postérieure (B), médiales gauche (C) et droite (D), latérales droite (E) et gauche (F). La vue interactive tridimensionnelle permet la détection de zones extensives d'hypoperfusion dans les lobes pariétaux (flèches blanches), incluant les précunéus sur les vues médiales (têtes de flèches) et dans le lobe frontal droit (flèche large). A titre de comparaison, coupes axiales natives du même patient (G et H) montrant des zones d'hypoperfusion mal délimitées situées dans les lobes pariétal (flèche blanche) et frontal (flèche large) gauches. La résolution spatiale est ici faible avec un signal globalement hétérogène limitant la détection et la localisation anatomique précise des zones pathologiques.

## ***B. Exploration fonctionnelle des patients Alzheimer jeunes : comparaison ASL et <sup>18</sup>F-FDG-TEP***

### **1. Résumé**

Les objectifs de cette étude prospective étaient de caractériser les altérations perfusionnelles et métaboliques encéphaliques dans un groupe de patients atteints d'EOAD, afin de rechercher l'existence d'une distribution lésionnelle spécifique au vu de la fréquence des présentations cliniques atypiques touchant ces jeunes patients.

Cette étude a été publiée dans la revue *Journal of Neuroimaging* sous le titre "*Cerebral hypoperfusion and hypometabolism detected by arterial spin labeling MRI and FDG-PET in early-onset Alzheimer's disease*", soit "*Hypoperfusion et hypométabolisme cérébraux détectés en ASL et FDG-TEP dans la maladie d'Alzheimer à début précoce*".

### **2. Matériels et méthodes**

- ***Population***

Les critères d'inclusion suivaient ceux décrits dans le chapitre VI. *Méthodologie générale, A. Population étudiée.*

37 patients atteints d'EOAD furent inclus dans notre étude prospective entre octobre 2011 à août 2014. L'échantillon incluait 11 hommes et 26 femmes avec un âge moyen de 58,3±4 ans, un âge moyen de début de maladie de

55,3±8 ans, un score MMS moyen de 15±6,5 et un score moyen sur l'échelle de Mattis de 103,5±19,1. Le délai moyen entre la réalisation des deux examens était de 48±39 jours.

- *Protocole d'imagerie et Post-traitement*

Le protocole d'IRM était identique à celui décrit dans la méthodologie générale. De même, la génération des cartographies de DSC et leur application corticale surfacique suivaient les étapes prédéfinies.

Concernant la FDG-TEP, l'ensemble des examens fut acquis sur un scanner GE Advance SL TEP Scanner (GE Healthcare) avec un champ de vue axial de 30 cm et une largeur à mi-hauteur de 5 mm. Les patients étaient explorés à jeun, au repos. La glycémie veineuse était contrôlée avant l'injection de 185 MBq de <sup>18</sup>F-FDG. 30 minutes plus tard, un scanner encéphalique basse dose était réalisé afin d'effectuer une correction d'atténuation des données de la TEP, puis l'acquisition volumique de l'émission photonique était réalisée pendant 15 minutes. Les images étaient reconstruites itérativement selon un algorithme espérance-maximisation avec deux itérations et 21 sous-ensembles dans une matrice de 256\*256. Les données de la FDG-PET bénéficièrent également d'un traitement des effets de volume partiel et furent recalées sur la séquence 3D T1. Enfin, une normalisation d'intensité spécifique fut appliquée aux données métaboliques, en référence à l'intensité cérébelleuse moyenne, région reconnue pour être épargnée dans l'évolution de la MA [139].

- *Analyse statistique*

Les analyses de groupe furent effectuées grâce au logiciel SurfStat (<http://www.math.mcgill.ca/keith/surfstat/>), et les cartes statistiques furent générées pour chaque modalité en effectuant un test de Student à un échantillon. Les cartographies surfaciques paramétriques furent seuillées à une valeur  $p < 0,05$  avec correction pour multiple comparaison par estimation du taux d'erreur (false discovery rate ou FDR). La corrélation entre les cartographies d'ASL et de TEP fut calculée vertex-à-vertex grâce à un modèle de corrélation issu de BPM (Biological Parametric Mapping). La significativité statistique fut évaluée en utilisant une valeur seuil de  $p < 0,05$  avec correction pour multiple comparaison par estimation du taux d'erreur.

### 3. Résultats

L'analyse statistique de groupe des cartographies d'ASL mit en évidence la présence de zones d'hypoperfusion significatives ( $p < 0,05$ ) localisées dans les régions suivantes (figure 11) :

- Surface latérale des lobes pariétaux, touchant les gyri supérieurs, angulaires et supra-marginaux
- Précunéus de manière bilatérale
- Cortex cingulaire postérieur droit
- Lobes frontaux, touchant les gyri supérieurs et moyens, prédominant à gauche
- Gyri para-hippocampique et hippocampe droit

- Quelques zones focales dans les lobes temporaux, affectant la partie postérieure du gyrus temporal supérieur droit, le gyrus inférieur droit, le pôle temporal gauche

Les zones de réduction significative du métabolisme glucidique ( $p < 0,05$ ) étaient localisées dans les régions suivantes (figure 12) :

- Surface latérale des lobes pariétaux, prédominant au niveau des lobules pariétaux inférieurs
- Précunéus de manière bilatérale
- Grandes zones des lobes temporaux, touchant les surfaces latérales, inférieures et médiales, comprenant les hippocampes et les gyri parahippocampiques

L'analyse de corrélation entre les analyses quantitatives d'ASL et de  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP identifia la présence de zones pathologiques communes localisées dans les lobules pariétaux inférieurs, comprenant les gyri supra-marginaux et angulaires, le pôle temporal gauche, les gyri temporaux supérieur, inférieur et parahippocampique droits (figure 13). Il y avait une tendance vers la significativité dans les précunéus atteints à la fois sur les cartographies statistiques d'ASL et de  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP mais non visibles sur l'étude de corrélation.



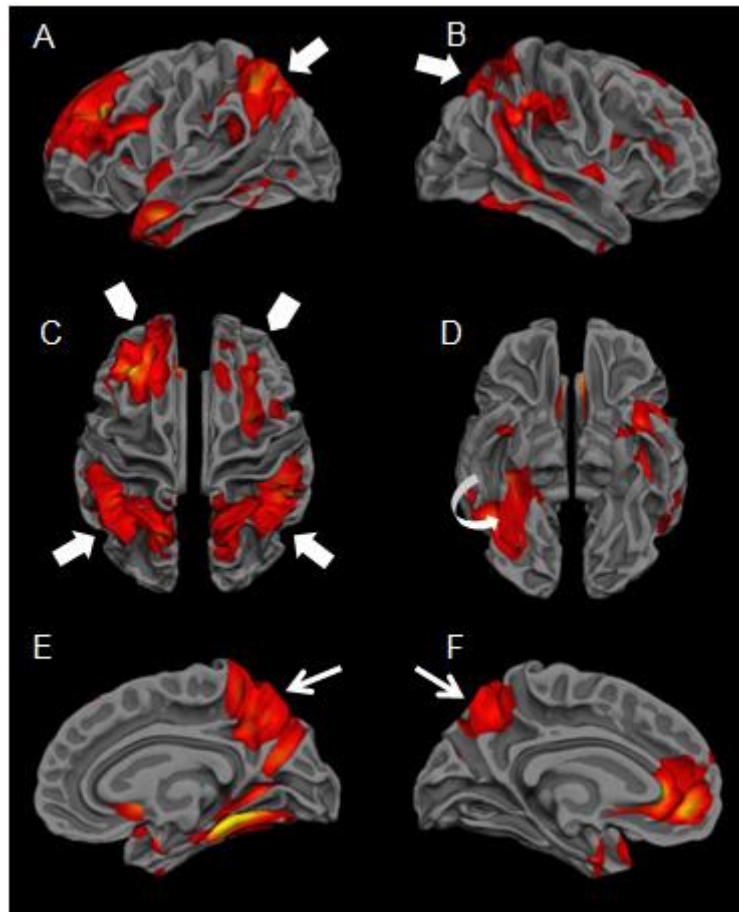


Figure 11 : Vue surfacique corticale représentant les zones d'hypoperfusion significative pour le groupe, avec vues latérales gauche (A) et droite (B), supérieure (C), inférieure (D), médiales droite (E) et gauche (F). Les zones colorées en rouge sont significativement hypoperfusées ( $p < 0,05$ ), localisées dans les lobes pariétaux (larges flèches), les gyri frontaux supérieurs et moyens prédominant à gauche (têtes de flèche), les gyri temporal inférieur et parahippocampique droits (flèche incurvée).

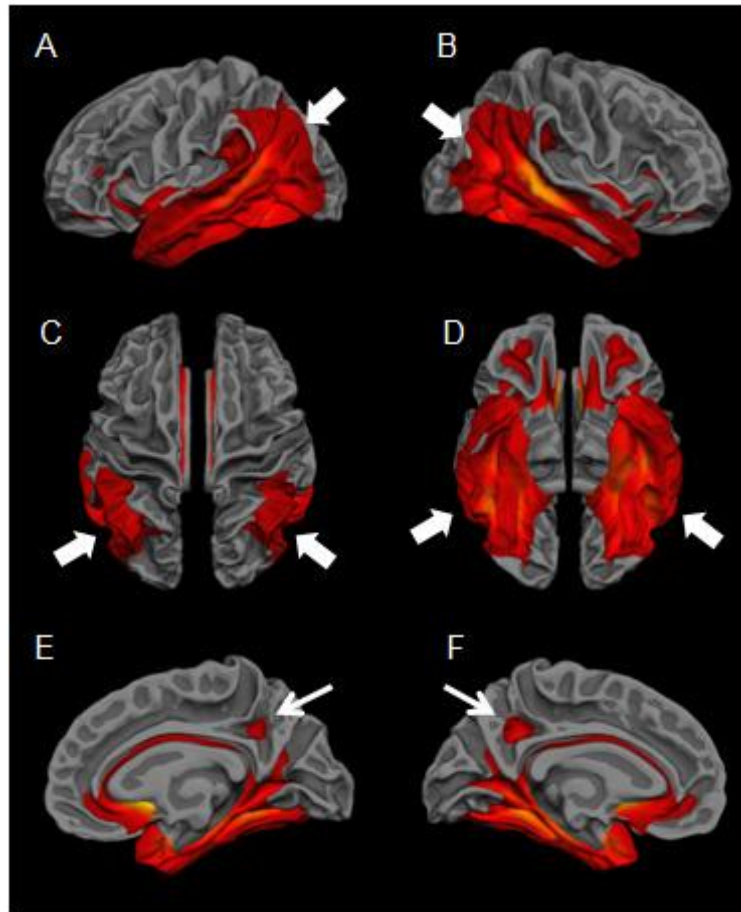


Figure 12 : Vue surfacique corticale représentant les zones de réduction de métabolisme glucidique significative pour le groupe, avec vues latérales gauche (A) et droite (B), supérieure (C), inférieure (D), médiales droite (E) et gauche (F). Les zones colorées en rouge sont le siège d'un hypométabolisme significatif ( $p < 0,05$ ), touchant de larges zones du cortex temporopariétal (larges flèches) et, à un moindre degré, les précunéus (flèches blanches).

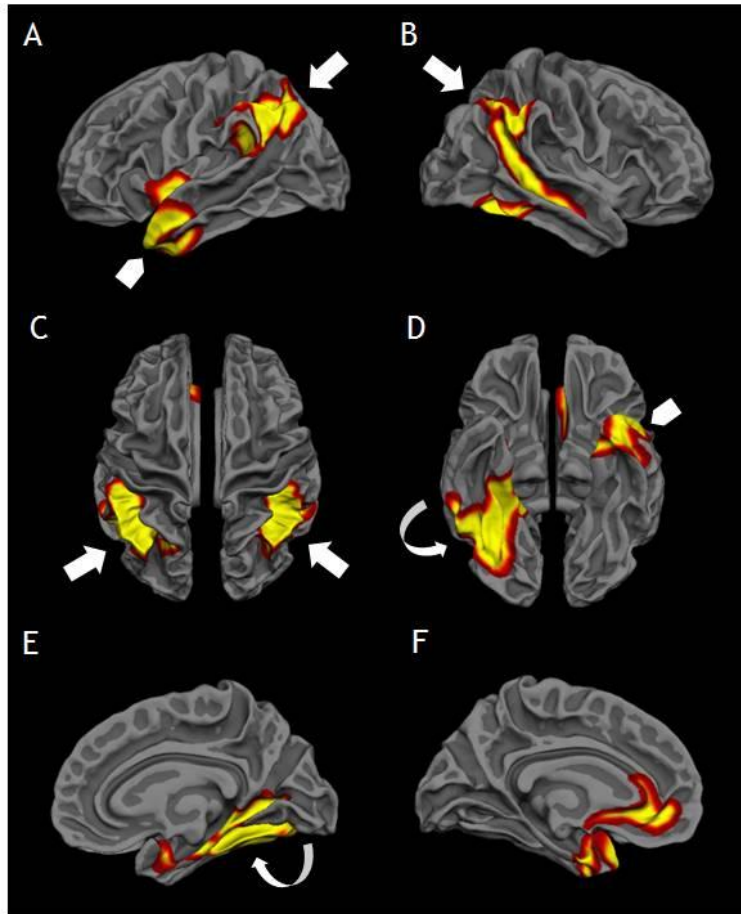


Figure 13 : Résultats de l'analyse de corrélation avec vues latérales gauche (A) et droite (B), supérieure (C), inférieure (D), médiales droite (E) et gauche (F). Les zones en jaune représentent les régions communes d'hypoperfusion et d'hypométabolisme ( $p < 0,05$ ) localisées dans les lobules pariétaux inférieurs (flèches larges), le pôle temporal gauche (têtes de flèche), les gyri temporal inférieur et parahippocampique droits (flèches incurvées).

## 4. Discussion

Cette étude préliminaire fut la première, à notre connaissance, à explorer les altérations perfusionnelles chez les patients atteints d'EOAD grâce à l'ASL.

- *Pattern lésionnel commun*

Notre analyse mit en évidence la présence de zones pathologiques de topographie similaire en ASL et en  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP, localisées préférentiellement dans les lobules pariétaux inférieurs et les lobes temporaux. Les anomalies métaboliques temporopariétales détectées en  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP sont concordantes avec les données de la littérature. En ce qui concerne l'atteinte perfusionnelle, les zones lésionnelles détectées présentent une distribution globalement superposable bien que moins étendue, prédominant au sein des lobules pariétaux inférieurs et des précunéus.

En comparaison avec l'ASL, les régions de réduction sévère du métabolisme sont plus larges, dépassant les carrefours temporo-pariétaux pour atteindre la surface des lobes temporaux, moins touchées sur les cartographies de DSC.

Ces différences d'extension lésionnelle pourraient avoir deux origines. Tout d'abord, la  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET a une sensibilité et une spécificité supérieures et peut détecter des zones de réduction de traceurs plus larges que la TEMP dans la différenciation entre sujets sains et patients atteints de MA [94]. L'ASL est basée, tout comme la TEMP, sur une étude perfusionnelle du parenchyme, ceci pouvant expliquer une sensibilité de détection inférieure. Ensuite, la séquence d'ASL utilisée est de type 2D EPI, ce qui peut expliquer sa sensibilité limitée, comparativement aux séquences 3D type RARE ou GRASE.

- *Présence de patterns distincts : Réalité ou fiction ?*

A côté de ces zones pathologiques communes, quelques discordances entre ASL et  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET sont visibles. On note en particulier la présence de zones hypoperfusées dans le cortex préfrontal, sans réduction significative *apparente* du métabolisme glucidique. L'atteinte des lobes frontaux au cours de la MA a été fréquemment décrite en ASL et en  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET, en particulier lors de l'évolution de la pathologie [114, 116, 117, 124, 140]. Dans notre analyse statistique, aucune réduction de métabolisme n'était détectable dans les lobes frontaux, à quelque niveau que ce soit, et ainsi, aucune valeur de p n'était calculable.

Nos données métaboliques étaient normalisées en référence au cervelet, région anatomique épargnée d'un point de vue métabolique lors de la MA et du processus de vieillissement normal lorsque l'on corrige les effets de volume partiel [95, 139, 141, 142]. Malgré l'utilisation de ce procédé, l'absence d'hypométabolisme significatif dans les lobes frontaux pourrait être lié à l'atteinte prédominante du cortex temporopariétal qui, associée à l'absence de normalisation à un groupe témoin, pourrait faussement effacer les zones d'hypométabolisme modéré sur la cartographie statistique.

Néanmoins, indépendamment de cette limite concernant les données de la  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET, les anomalies visibles dans les lobes frontaux en ASL ne peuvent pas être interprétées comme étant des faux positifs ou d'origine artéfactuelle. La présence de discordances entre analyses perfusionnelle et métabolique a déjà été rapportée précédemment. Le processus physiopathologique sous-jacent demeure obscur, possiblement en rapport avec des modifications locales de la glycolyse aérobie [143].

- *Limites*

Notre travail présente d'autres limites. L'intervalle de temps entre la réalisation des IRM et <sup>18</sup>F-FDG-TEP pourrait être considéré comme source de biais dans nos résultats. Néanmoins, ce délai était court et insignifiant en regard de la durée d'évolution de la maladie. Enfin, comme précisé précédemment, une séquence 3D de type RARE ou GRASE aurait pu être plus performante en terme de sensibilité de détection lésionnelle.

- *Conclusion de l'étude*

En dépit de la présentation clinique atypique, aucune distribution pathologique spécifique n'a été mise en évidence dans notre groupe de patients atteints d'EOAD. Cependant, ceci ne signifie pas qu'il n'existe pas de différence en terme de degré de sévérité ou d'extension locale des zones pathologiques entre les deux formes de la maladie, ceci ayant d'ailleurs déjà mis en évidence avec la <sup>18</sup>F-FDG-TEP mais pas avec l'ASL [35, 95].

Bien qu'aucune conclusion définitive ne puisse être tirée en l'absence de groupe témoin, nos résultats préliminaires indiquent une bonne concordance concernant la localisation des zones pathologiques détectées en <sup>18</sup>F-FDG-TEP et en ASL, cette dernière technique pouvant devenir un intéressant outil complémentaire d'investigation qui, combiné aux techniques structurelles et fonctionnelles existantes, pourrait améliorer la détection précoce de la maladie d'Alzheimer.

## VIII. Discussion générale et perspectives

### *A. Apport des travaux*

Les études effectuées et les travaux engagés dans le cadre de cette thèse confortent les données des études antérieures concernant l'intérêt de l'ASL dans l'exploration des démences et permettent d'envisager son utilisation en pratique clinique en tant qu'outil complémentaire performant et non invasif dans le bilan des troubles cognitifs débutants et avérés.

Tout d'abord, notre étude visant à détecter les altérations perfusionnelles et métaboliques chez des patients atteints d'EAOD a permis d'identifier un pattern pathologique globalement similaire entre l'ASL et la  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP, d'étendue importante, sans spécificité lésionnelle anatomique (cortex temporopariétal, précunéus) comparativement à celui retrouvé chez les patients atteints de LOAD dans la littérature. Les quelques discordances visibles entre les deux techniques dans notre étude ne sont pas formalisables en l'état et devront faire l'objet d'une étude complémentaire avec comparaison à un groupe témoin.

L'ASL et la  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP apparaissent donc comme deux techniques complémentaires permettant de recueillir des informations différentes, mais couplées, et ainsi d'obtenir des arguments supplémentaires dans le cadre du diagnostic précoce de la MA.

L'ASL a démontré ainsi son utilité dans l'exploration de l'EOAD comme elle a pu le faire lors de nombreuses d'études de groupe dans l'approche de la MA, des MCI, et même de la phase préclinique de la maladie.

Néanmoins, ces résultats positifs sont contrecarrés en pratique clinique par la difficulté de lecture des cartographies de DSC. L'analyse de cartes axiales est extrêmement complexe à réaliser, de par la difficulté à localiser précisément et à apprécier dans leur globalité d'éventuelles zones pathologiques. Les cartographies doivent être impérativement analysées conjointement, voire, au mieux, fusionnées, avec une séquence morphologique afin de ne pas interpréter de manière erronée des signes indirects d'atrophie sévère, tels que des élargissements marqués de sillons corticaux, comme des régions hypoperfusées.

Depuis l'initiation de notre travail, les industriels ont fait des progrès concernant l'acquisition et la représentation des séquences d'ASL sur les consoles de post-traitement. Ainsi, les séquences 3D sont actuellement visualisables en mode MPR (MultiPlanar Reconstruction), fusionnables avec des séquences morphologiques et le DSC est quantifiable de manière absolue et locale par de simples mesures de région d'intérêt. Le mode MPR, s'il améliore sensiblement l'ergonomie générale de visualisation des résultats, ne permet cependant pas une analyse optimale de l'ensemble du cortex de patients atteints de démence.

La projection corticale surfacique des cartographies d'ASL que nous avons implémentée dans notre développement technique permet d'accéder à une représentation à la fois synthétique et précise des données perfusionnelles du cortex. Ceci constitue une approche particulièrement adaptée pour la détection de zones hypoperfusées mal systématisées telles que celles rencontrées dans la MA dans ses différentes phases et formes. Le procédé est techniquement faisable, reproductible et applicable aux patients présentant des troubles cognitifs avec une bonne qualité d'image. Comme nous le verrons dans notre paragraphe *B. Problématiques rencontrées*, certaines limites techniques



existent. En particulier la conjonction de la durée de la séquence d'ASL et de l'anxiété des patients, sévèrement atteints dans notre étude et à l'origine d'artefacts de mouvement, peut entraîner des incidents voire des interruptions du post-traitement. L'application de l'ASL et de la projection corticale surfacique à des patients moins symptomatiques, voire en phase préclinique, permettrait d'obtenir une rentabilité plus élevée du procédé.

S'il s'agit d'une voie prometteuse pour l'analyse individuelle des cartographies de DSC, notre procédé nécessitera une validation ultérieure par une étude de reproductibilité interindividuelle.

Par ailleurs, il ne suffit pas d'obtenir une représentation corticale visuellement satisfaisante pour dépister efficacement les signes d'altération perfusionnelle précoce rencontrée dans en phase de début de la MA.

En effet, même si l'identification de zones franchement pathologiques chez des patients sévèrement atteints est tout à fait réalisable en pratique clinique, la détection de zones lésionnelles débutantes faiblement hypoperfusées chez des patients pauci symptomatiques demeure complexe. Outre l'optimisation de visualisation apportée par des post-traitements tels que le nôtre, deux éléments critiques sont à envisager si l'on veut améliorer la détection précoce des zones pathologiques :

- Mise en œuvre d'un suivi longitudinal en IRM avec ASL de sujets présentant un déclin cognitif minime afin d'identifier les zones de diminution du DSC les plus significatives. En routine clinique, cela nécessiterait le développement d'outils de comparaison de données d'ASL avec génération automatisée de cartographies statistiques

- Comparaison statistique automatisée des cartographies de DSC des patients à un référentiel perfusionnel constitué à partir d'une base de données normalisées mesurées chez des sujets de référence classés par tranches d'âge. Ce procédé est déjà utilisé en routine en médecine nucléaire pour l'interprétation d'examens de  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP effectués pour bilan de troubles cognitifs et permet de formaliser la présence de zones d'hypométabolisme. Il apparaît hautement pertinent de s'orienter vers ce type d'analyse, cela nécessitant d'une part la constitution d'une base de données stricte de sujets sains et, d'autre part, la création d'un outil de post-traitement adapté. Le recrutement de sujets sains est une problématique essentielle au cœur de nos travaux, comme nous le verrons par la suite.

L'évolution de l'interprétation en imagerie des examens de patients présentant des symptômes d'ordre cognitif devrait idéalement s'orienter vers une approche multimodale intégrée permettant, sur une interface unique, d'accéder à l'ensemble des données structurelles et fonctionnelles après normalisation, d'obtenir des représentations adaptées (projection surfacique, fusion) et de générer des cartographies statistiques informatives (évolution de la trophicité, perfusion corticale) en cas de suivi longitudinal.

## ***B. Problématiques rencontrées***

Un certain nombre de problématiques se sont posées pendant le déroulement de nos travaux et certaines limites doivent être discutées.

### **1. Patients**

#### **a) Inclusion**

Le recrutement des patients EOAD n'a présenté aucun problème particulier, les patients étant parfaitement identifiés dans le cadre de la cohorte COMAJ suivie dans le CMRR du CHRU de Lille.

Le recrutement des patients LOAD, nécessaire pour le troisième objectif de cette thèse, intitulé "Trophicité corticale et perfusion cérébrale : Analyse comparative chez des patients atteints d'EOAD et de LOAD", est plus complexe à acquérir. En effet, les patients adressés au CMRR avaient déjà, pour la plupart, réalisé l'ensemble de leur bilan d'imagerie à l'extérieur de l'établissement. Le nombre de sujets pouvant bénéficier d'une IRM a donc été limité, et la période d'inclusion prolongée (janvier 2012 à mars 2014).

## b) Problématiques liées à la pathologie

Comme nous l'avons vu précédemment, étant donné leur symptomatologie clinique fréquemment atypique, les patients EOAD sont souvent diagnostiqués tardivement et, de plus, présentent une détérioration rapide de leurs fonctions cognitives. Les scores moyens MMS des groupes de patients EOAD inclus dans nos études étaient ainsi peu élevés :

- $19 \pm 4$  pour notre développement technique "Application corticale surfacique des cartographies d'ASL de patients Alzheimer jeunes"
- $15 \pm 6,5$  pour notre étude " Exploration fonctionnelle des patients Alzheimer jeunes: comparaison ASL et  $^{18}\text{F}$ -FDG-TEP"
- $16 \pm 4,5$  pour notre étude "Trophicité corticale et perfusion cérébrale : Analyse comparative chez des patients atteints d'EOAD et de LOAD"

Il ne nous a donc pas été possible d'évaluer l'apport de l'ASL ou l'intérêt de la projection corticale surfacique pour des patients EOAD cognitivement peu atteints.

Une autre problématique directement liée à la sévérité de la pathologie est la fréquente agitation des patients lors de la réalisation des IRM. Les examens sont anxiogènes du fait de leur durée, du bruit généré par les séquences acquises et du faible diamètre du tunnel. Il convient donc d'accompagner au mieux les patients dans cet environnement, d'adopter des conduites adéquates (rassurer le sujet, lui parler régulièrement). Néanmoins, un grand nombre d'examens s'est avéré être inexploitable du fait de la présence d'artefacts de mouvements majeurs ou de l'impossibilité de réaliser une partie du protocole voire de

l'examen dans son ensemble. A titre d'exemple, au début de l'année 2013, sur 50 examens acquis, 21 examens étaient intégralement post-traitables.

Étant donné le caractère fluctuant de la pathologie, la reprogrammation est possible et l'incapacité de réalisation d'un examen lors d'un premier rendez-vous n'est pas synonyme de l'impossibilité de son acquisition ultérieure.

Le protocole d'imagerie et le post-traitement sont plus adaptés à des patients moins sévèrement atteints.

## 2. Technique

### a. Séquence d'ASL

#### i. Type de séquence

La séquence utilisée était de type pCASL 2D EPI single-shot. Comme explicité dans la discussion de nos 2 articles, si l'acquisition pseudo-continue est adéquate, les recommandations actuelles préconisent plutôt l'utilisation de séquences 3D type RARE ou GRASE [111] de par leur faible sensibilité aux inhomogénéités du champ magnétique, de la meilleure efficacité de la suppression de l'arrière-plan et de la rapidité de l'acquisition spiralée. L'avantage de l'acquisition EPI single-shot est la plus faible sensibilité de la séquence aux artefacts de mouvements comparativement aux séquences 3D. Ceci n'a néanmoins pas permis de récupérer les cartographies de certains patients très agités. L'inconvénient de la séquence est sa sensibilité élevée aux artefacts de susceptibilité (TE long) avec la présence

de zones de distorsion parfois importante. Dans nos travaux, nous n'avons pas pu tenter les différentes approches 3D et 2D, une seule séquence étant disponible sur l'IRM 3T de Recherche.

## ii. Paramètres techniques

La durée de la séquence d'ASL pratiquée était de 4 minutes 11 secondes, ce qui est relativement long pour des patients déments et augmente la probabilité de survenue d'artefacts de mouvements menant à des échecs de post-traitement.

Le TI choisi initialement (1525 ms) l'a été dans la prolongation du travail mené en Master II portant sur l'étude de volontaires sains. En l'occurrence, même si les patients sont relativement jeunes au vu de leur pathologie, il est court par rapport aux recommandations préconisées pour l'étude de l'adulte de moins de 70 ans (1800 ms pour l'adulte sain, 2000 ms pour l'adulte malade) [111]. Un TI trop court comparativement au temps d'arrivée artériel des spins marqués au niveau cervical peut être à l'origine de l'apparition de fausses zones de réduction de perfusion corticale de topographie jonctionnelle sur les cartographies de DSC. Nous avons choisi de ne pas modifier le TI en cours d'étude afin de ne pas fausser nos comparaisons statistiques. Il devra néanmoins être modifié lors de l'initiation d'études ultérieures.

## b. Séquence 3D T1 FFE

L'agitation des patients et les artefacts de mouvements engendrés ont également été à l'origine d'acquisitions morphologiques sous-optimales ou inexploitable

permettant pas la réalisation des différentes étapes du post-traitement (extraction corticale, recalage...).

### c. Post-traitement

Enfin, une limite majeure pour une utilisation clinique de l'application corticale surfacique de l'ASL demeure la durée de l'ensemble des étapes du post-traitement. Celui-ci, du fait notamment du temps de traitement nécessaire à la segmentation effectuée sur la séquence volumique T1 par Freesurfer, demande plusieurs heures et nécessitera une optimisation temporelle pour être compatible avec un usage clinique.

## ***C. Perspectives***

Plusieurs travaux sont actuellement en cours de réalisation, portant sur l'exploration de l'EOAD par les techniques d'imagerie multimodale.

### 1. Trophicité corticale et perfusion cérébrale : Analyse comparative chez des patients atteints d'EOAD et de LOAD

Cette étude vise à confronter les anomalies structurelles et perfusionnelles détectées en IRM 3T entre deux groupes de patients atteints respectivement par la MA à début précoce et tardif. Contrairement aux études que nous avons menées jusqu'alors, il a été défini que les cohortes de patients étudiées ici

devaient être appariées en âge et sexe à des groupes témoins. Les groupes de patients ont d'ores et déjà été constitués.

### a) Population de patients

Deux groupes de patients ont été recrutés de manière prospective dans cette étude.

Le premier groupe est constitué de patients atteints d'EOAD, suivis dans le cadre de la cohorte COMAJ et diagnostiqués selon les critères décrits dans le chapitre *VI. Méthodologie générale, A. Population étudiée*. Il comprend 28 patients, dont 10 hommes et 18 femmes, avec un score MMS moyen de  $16 \pm 4,5$  et un âge moyen de  $60,5 \pm 4,5$  ans.

Le deuxième groupe est constitué de patients pris en charge pour bilan initial de troubles cognitifs et dont le diagnostic de MA est basé sur les recommandations du National Institute on Aging et de l'Alzheimer's Association suite à la réalisation du bilan complet. Il comprend 29 patients, dont 6 hommes et 23 femmes, présentant un MMS moyen de  $17 \pm 6$ , et un âge moyen de  $78,5 \pm 7,4$  ans.

Les deux groupes sont appariés en sexe et en gravité clinique en terme de MMS.

### b) Recrutement de témoins

Le recrutement de groupes de sujets témoins appariés est une étape clef pour la validation scientifique de nos comparaisons statistiques dans cette étude. De manière plus générale, la constitution d'une base de données de sujets sains



acquise en IRM multimodale est un pré requis essentiel à la réalisation d'études objectives et fiables. Un protocole de recherche a été initié dans ce sens au sein de l'équipe IRM 3T Recherche de la Plate-forme Imagerie du Vivant du CHRU de Lille. Cette étude nommée "Étude des variations IRM des paramètres structurels et fonctionnels du cerveau chez le sujet sain" a débuté en octobre 2013 pour une durée de 3 ans et vise à recruter 210 volontaires, âgés de 18 à 95 ans (cf. annexe 9). Ceux-ci se verront réaliser une ou plusieurs IRM cérébrales à visée macro/microstructurelle (séquences 3D T1, T2, FLAIR, tenseur de diffusion, spectroscopie, mesure de concentration ferrique par séquence T2\*) et fonctionnelle (resting state, perfusion par ASL). Ces témoins sont donc directement incluables pour notre étude. Actuellement, au mois de juin 2015, ont été inclus 10 sujets au groupe témoin jeune <65 ans (6 femmes et 4 hommes, âge moyen de  $58 \pm 5$  ans) et 6 sujets au groupe témoin âgé >65 ans (2 femmes et 4 hommes, âge moyen de  $69 \pm 2$  ans). Les inclusions sont toujours en cours.

### c) Résultats actuels

En l'absence de comparaison aux sujets sains, la comparaison des groupes EOAD et LOAD n'apparaît pas scientifiquement fiable. Néanmoins, lorsque l'on compare directement la trophicité corticale des deux groupes de patients, on constate chez les patients EOAD l'existence de zones atrophiques significativement plus marquées situées dans le cortex temporopariétal, les précunéus et le cortex cingulaire postérieur comparativement aux patients LOAD, malgré leur plus jeune âge et l'absence de correction réalisable jusqu'à présent (figure 14). Les patients LOAD présentent pour leur part une atrophie plus marquée dans la région

temporale interne gauche (figure 15). Ceci est cohérent avec les données de la littérature [67-72]. En ce qui concerne l'ASL, par contre, la comparaison non corrigée ne permet pas d'obtenir de différence significative entre les deux groupes. Il est donc indispensable de compléter le recrutement de nos sujets témoins pour finaliser ces analyses.

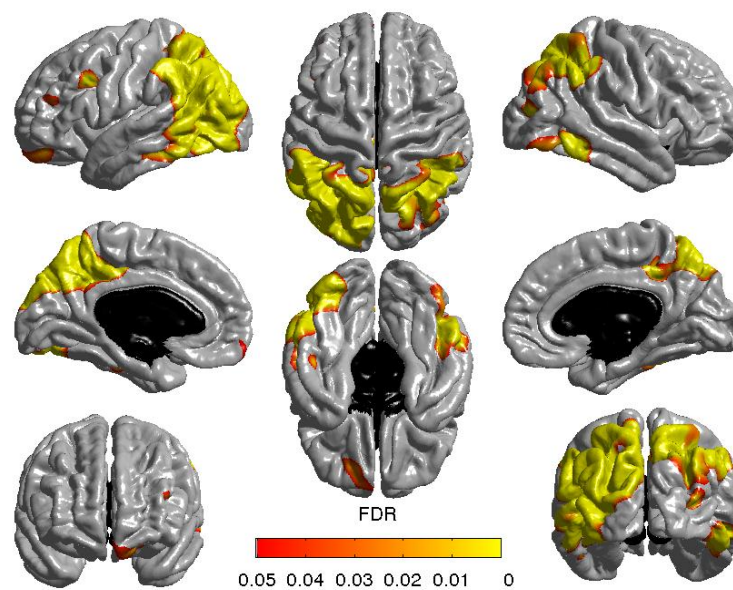


Figure 14 : Cartographies de différence de trophicité corticale entre les groupes de patients EOAD et LOAD. Les zones jaune représentent les régions d'hypotrophie significative des patients EOAD comparativement aux LOAD

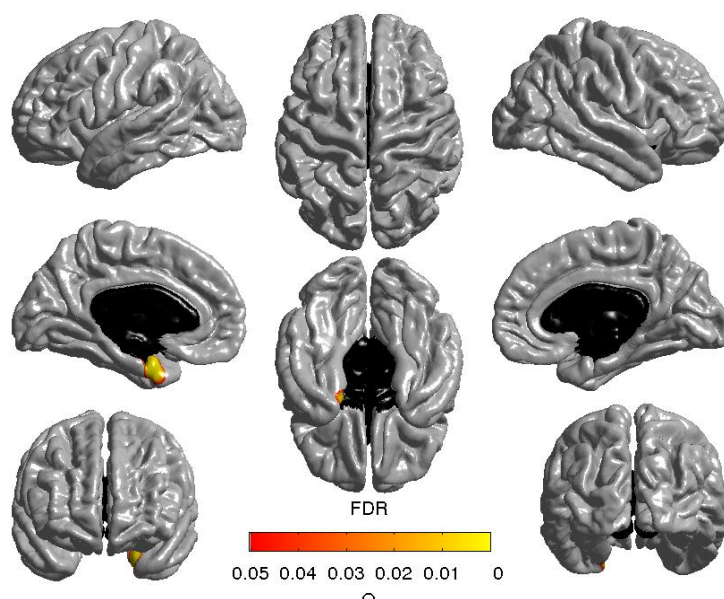


Figure 15 : Cartographies de différence de trophicité corticale entre les groupes de patients EOAD et LOAD. Les zones jaune représentent les régions d'hypotrophie des patients LOAD comparativement aux EOAD

## 2. IRM fonctionnelle de repos : Analyse comparative chez des patients atteints d'EOAD et de LOAD

Cette étude vise à évaluer les modifications de connectivité fonctionnelle parmi plusieurs réseaux d'intérêt chez deux groupes de patients atteints d'EOAD et de LOAD. De manière similaire à l'étude précédente, cette étude est en phase d'acquisition.

### a) Population de patients

Deux groupes de patients sont en phase de recrutement de manière prospective.

Le premier groupe est constitué de patients atteints d'EOAD, suivis dans le cadre de la cohorte COMAJ et diagnostiqués selon les critères décrits dans le chapitre VI. Méthodologie générale, A. Population étudiée. Il comprend actuellement 17 patients, dont 4 hommes et 13 femmes, avec un âge moyen de  $59,4 \pm 5,6$  ans et un score MMS moyen de  $17 \pm 4$ .

Le deuxième groupe est constitué de patients pris en charge pour bilan initial de troubles cognitifs et dont le diagnostic de MA est basé sur les recommandations du National Institute on Aging et de l'Alzheimer's Association suite à la réalisation du bilan complet. Il compte actuellement 17 patients, dont 6 hommes et 11 femmes, présentant un MMS moyen de  $22 \pm 6$  et un âge moyen de  $77,5 \pm 5,2$  ans. Le recrutement et l'appariement ne sont pas achevés pour ces deux groupes.

### b) Recrutement de témoins

Le recrutement est basé sur le protocole "Étude des variations IRM des paramètres structurels et fonctionnels du cerveau chez le sujet sain" décrit ci-dessus. Les patients actuellement inclus sont les mêmes que ceux décrits précédemment, c'est-à-dire 10 sujets intégrables au groupe témoin jeune et 6 sujets intégrables au groupe témoin âgé.

### c) Protocole d'imagerie

La séquence d'IRM fonctionnelle utilisée est acquise de base dans le protocole des patients inclus dans la cohorte COMAJ, dans le protocole "Étude des

variations IRM des paramètres structurels et fonctionnels du cerveau chez le sujet sain" ainsi que chez les patients bénéficiant d'une IRM dans le cadre du bilan initial de troubles mnésiques. C'est une séquence de type resting-state fMRI, dont l'acquisition est effectuée yeux ouverts durant 10 minutes. Elle est basée sur une acquisition EPI 2D echo de gradient de 40 coupes, avec une matrice de 64\*64, des voxels de 3\* 3\*3 mm, un TR fixé à 2,4 s, un TE à 30 ms et un angle de bascule de 90°.

#### d) Résultats actuels

La comparaison directe et préliminaire des données de resting state des deux groupes, réalisée sans comparaison aux groupes témoins, identifient :

- une absence de différence significative de connectivité concernant le DMN (Default Mode Network), ce qui est cohérent avec la littérature [144]
- dans le CEN (Control Executive Network), une connectivité fonctionnelle supérieure chez les patients LOAD dans le noyau lenticulaire gauche et le gyrus angulaire droit, et supérieure chez les patients EOAD dans le cortex préfrontal dorsolatéral et la portion insulaire postérieure gauche
- dans l'ATN (Antero-medial Temporal Network, soit le réseau hippocampique), une absence de différence significative de connectivité

D'autres réseaux sont en cours d'évaluation (Salience Network 1 et 2, Attentional Left Network, Attentional Right Network).

### 3. Suivi longitudinal des altérations perfusionnelles encéphaliques des patients atteints d'EOD

Enfin, un de nos projets est constitué par la réalisation d'un suivi longitudinal des patients EAOD avec étude de l'évolution de l'atteinte perfusionnelle encéphalique dans le temps. Cette étude est possible du fait de la réalisation d'un suivi annuel en IRM des patients de la cohorte COMAJ pendant 3 ans.

## IX. Conclusion générale

Cette thèse aura permis d'étudier la faisabilité et l'apport de l'ASL dans le cadre de la maladie d'Alzheimer à début précoce, de sa mise en place à sa validation dans l'évaluation de l'atteinte perfusionnelle de ces patients jeunes en comparaison aux sujets âgés atteints de la MA, en passant par une étape importante d'optimisation de sa représentation visuelle. Les études en perspective permettront de caractériser le biomarqueur perfusionnel témoignant de l'évolution de la démence et d'analyser la relation entre perfusion, trophicité et fonction cérébrale.

## X. Références

1. Lobo, A., L.J. Launer, L. Fratiglioni, et al., Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 2000. 54(11 Suppl 5): p. S4-9.
2. Helmer, C., K. Peres, L. Letenneur, et al., Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort: prevalence and burden by severity. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006. 22(1): p. 87-94.
3. Ramarosan, H., C. Helmer, P. Barberger-Gateau, et al., [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Rev Neurol (Paris)*, 2003. 159(4): p. 405-11.
4. Jacqmin-Gadda, H., A. Alperovitch, C. Montlahuc, et al., 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. *Eur J Epidemiol*, 2013. 28(6): p. 493-502.
5. Ferri, C.P., M. Prince, C. Brayne, et al., Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 2005. 366(9503): p. 2112-7.
6. Wimo, A., B. Winblad, H. Aguero-Torres, et al., The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2003. 17(2): p. 63-7.
7. Ott, A., M.M. Breteler, F. van Harskamp, et al., Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ*, 1995. 310(6985): p. 970-3.
8. Fratiglioni, L., L.J. Launer, K. Andersen, et al., Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 2000. 54(11 Suppl 5): p. S10-5.
9. Attems, J. and K.A. Jellinger, The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease--lessons from pathology. *BMC Med*, 2014. 12: p. 206.



10. Jellinger, K.A. and J. Attems, Incidence of cerebrovascular lesions in Alzheimer's disease: a postmortem study. *Acta Neuropathol*, 2003. 105(1): p. 14-7.
11. Bennett, D.A., R.S. Wilson, Z. Arvanitakis, et al., Selected findings from the Religious Orders Study and Rush Memory and Aging Project. *J Alzheimers Dis*, 2013. 33 Suppl 1: p. S397-403.
12. Vann Jones, S.A. and J.T. O'Brien, The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med*, 2014. 44(4): p. 673-83.
13. Ratnavalli, E., C. Brayne, K. Dawson, et al., The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*, 2002. 58(11): p. 1615-21.
14. Aarsland, D. and M.W. Kurz, The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci*, 2010. 289(1-2): p. 18-22.
15. Duyckaerts, C., B. Delatour, and M.C. Potier, Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol*, 2009. 118(1): p. 5-36.
16. McKhann, G.M., D.S. Knopman, H. Chertkow, et al., The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011. 7(3): p. 263-9.
17. Croisile, B., S. Auriacombe, F. Etcharry-Bouyx, et al., [The new 2011 recommendations of the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease: Preclinical stages, mild cognitive impairment, and dementia]. *Rev Neurol (Paris)*, 2012. 168(6-7): p. 471-82.
18. Sperling, R.A., P.S. Aisen, L.A. Beckett, et al., Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011. 7(3): p. 280-92.
19. Albert, M.S., S.T. DeKosky, D. Dickson, et al., The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on

- diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011. 7(3): p. 270-9.
20. Harvey, R.J., M. Skelton-Robinson, and M.N. Rossor, The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003. 74(9): p. 1206-9.
  21. Campion, D., C. Dumanchin, D. Hannequin, et al., Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet*, 1999. 65(3): p. 664-70.
  22. Marshall, G.A., L.A. Fairbanks, S. Tekin, et al., Early-onset Alzheimer's disease is associated with greater pathologic burden. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2007. 20(1): p. 29-33.
  23. Nochlin, D., G. van Belle, T.D. Bird, et al., Comparison of the severity of neuropathologic changes in familial and sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1993. 7(4): p. 212-22.
  24. Hansen, L.A., R. DeTeresa, P. Davies, et al., Neocortical morphometry, lesion counts, and choline acetyltransferase levels in the age spectrum of Alzheimer's disease. *Neurology*, 1988. 38(1): p. 48-54.
  25. Balasa, M., E. Gelpi, A. Antonell, et al., Clinical features and APOE genotype of pathologically proven early-onset Alzheimer disease. *Neurology*, 2011. 76(20): p. 1720-5.
  26. Koedam, E.L., V. Lauffer, A.E. van der Vlies, et al., Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *J Alzheimers Dis*, 2010. 19(4): p. 1401-8.
  27. Smits, L.L., Y.A. Pijnenburg, E.L. Koedam, et al., Early onset Alzheimer's disease is associated with a distinct neuropsychological profile. *J Alzheimers Dis*, 2012. 30(1): p. 101-8.
  28. Garre-Olmo, J., D. Genis Batlle, M. del Mar Fernandez, et al., Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology*, 2010. 75(14): p. 1249-55.
  29. Sa, F., P. Pinto, C. Cunha, et al., Differences between Early and Late-Onset Alzheimer's Disease in Neuropsychological Tests. *Front Neurol*, 2012. 3: p. 81.

30. Devi, G., J. Williamson, F. Massoud, et al., A comparison of family history of psychiatric disorders among patients with early- and late-onset Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2004. 16(1): p. 57-62.
31. van Vliet, D., M.E. de Vugt, C. Bakker, et al., Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia. *Psychol Med*, 2013. 43(2): p. 423-32.
32. van der Vlies, A.E., E.L. Koedam, Y.A. Pijnenburg, et al., Most rapid cognitive decline in APOE epsilon4 negative Alzheimer's disease with early onset. *Psychol Med*, 2009. 39(11): p. 1907-11.
33. Koedam, E.L., Y.A. Pijnenburg, D.J. Deeg, et al., Early-onset dementia is associated with higher mortality. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008. 26(2): p. 147-52.
34. Farrer, L.A., L.A. Cupples, J.L. Haines, et al., Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, 1997. 278(16): p. 1349-56.
35. Rabinovici, G.D., A.J. Furst, A. Alkalay, et al., Increased metabolic vulnerability in early-onset Alzheimer's disease is not related to amyloid burden. *Brain*, 2010. 133(Pt 2): p. 512-28.
36. Berg, L., D.W. McKeel, Jr., J.P. Miller, et al., Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer's disease: relation of histologic markers to dementia severity, age, sex, and apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol*, 1998. 55(3): p. 326-35.
37. Reiman, E.M., K. Chen, X. Liu, et al., Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. 106(16): p. 6820-5.
38. Kok, E., S. Haikonen, T. Luoto, et al., Apolipoprotein E-dependent accumulation of Alzheimer disease-related lesions begins in middle age. *Ann Neurol*, 2009. 65(6): p. 650-7.
39. Morris, J.C., C.M. Roe, C. Xiong, et al., APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol*, 2010. 67(1): p. 122-31.

40. Mendez, M.F., Early-onset Alzheimer's disease: nonamnestic subtypes and type 2 AD. *Arch Med Res*, 2012. 43(8): p. 677-85.
41. van der Flier, W.M., Y.A. Pijnenburg, N.C. Fox, et al., Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE varepsilon4 allele. *Lancet Neurol*, 2011. 10(3): p. 280-8.
42. Schott, J.M., B.H. Ridha, S.J. Crutch, et al., Apolipoprotein e genotype modifies the phenotype of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2006. 63(1): p. 155-6.
43. van der Flier, W.M., S.N. Schoonenboom, Y.A. Pijnenburg, et al., The effect of APOE genotype on clinical phenotype in Alzheimer disease. *Neurology*, 2006. 67(3): p. 526-7.
44. Wallon, D., S. Rousseau, A. Rovelet-Lecrux, et al., The French series of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease cases: mutation spectrum and cerebrospinal fluid biomarkers. *J Alzheimers Dis*, 2012. 30(4): p. 847-56.
45. Filippi, M., F. Agosta, F. Barkhof, et al., EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol*, 2012. 19(12): p. e131-40, 1487-501.
46. Scahill, R.I., J.M. Schott, J.M. Stevens, et al., Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. 99(7): p. 4703-7.
47. Fox, N.C., E.K. Warrington, P.A. Freeborough, et al., Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study. *Brain*, 1996. 119 ( Pt 6): p. 2001-7.
48. Fox, N.C., W.R. Crum, R.I. Scahill, et al., Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet*, 2001. 358(9277): p. 201-5.
49. Jack, C.R., Jr., M.M. Shiung, J.L. Gunter, et al., Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*, 2004. 62(4): p. 591-600.
50. Shi, F., B. Liu, Y. Zhou, et al., Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus*, 2009. 19(11): p. 1055-64.

51. Chetelat, G., B. Landeau, F. Eustache, et al., Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage*, 2005. 27(4): p. 934-46.
52. Karas, G.B., P. Scheltens, S.A. Rombouts, et al., Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 2004. 23(2): p. 708-16.
53. Bozzali, M., M. Filippi, G. Magnani, et al., The contribution of voxel-based morphometry in staging patients with mild cognitive impairment. *Neurology*, 2006. 67(3): p. 453-60.
54. Whitwell, J.L., S.A. Przybelski, S.D. Weigand, et al., 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, 2007. 130(Pt 7): p. 1777-86.
55. Whitwell, J.L., R.C. Petersen, S. Negash, et al., Patterns of atrophy differ among specific subtypes of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2007. 64(8): p. 1130-8.
56. Risacher, S.L., A.J. Saykin, J.D. West, et al., Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Curr Alzheimer Res*, 2009. 6(4): p. 347-61.
57. Apostolova, L.G., R.A. Dutton, I.D. Dinov, et al., Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol*, 2006. 63(5): p. 693-9.
58. DeCarli, C., G.B. Frisoni, C.M. Clark, et al., Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Arch Neurol*, 2007. 64(1): p. 108-15.
59. Devanand, D.P., G. Pradhaban, X. Liu, et al., Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology*, 2007. 68(11): p. 828-36.
60. Jack, C.R., Jr., R.C. Petersen, Y.C. Xu, et al., Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 1999. 52(7): p. 1397-403.

61. Csernansky, J.G., J. Hamstra, L. Wang, et al., Correlations between antemortem hippocampal volume and postmortem neuropathology in AD subjects. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2004. 18(4): p. 190-5.
62. Jack, C.R., Jr., D.W. Dickson, J.E. Parisi, et al., Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology*, 2002. 58(5): p. 750-7.
63. Gosche, K.M., J.A. Mortimer, C.D. Smith, et al., Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurology*, 2002. 58(10): p. 1476-82.
64. Scheltens, P., D. Leys, F. Barkhof, et al., Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992. 55(10): p. 967-72.
65. Chupin, M., E. Gerardin, R. Cuingnet, et al., Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. *Hippocampus*, 2009. 19(6): p. 579-87.
66. Colliot, O., G. Chetelat, M. Chupin, et al., Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology*, 2008. 248(1): p. 194-201.
67. Cavedo, E., M. Pievani, M. Boccardi, et al., Medial temporal atrophy in early and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2014. 35(9): p. 2004-12.
68. Frisoni, G.B., M. Pievani, C. Testa, et al., The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain*, 2007. 130(Pt 3): p. 720-30.
69. Ishii, K., T. Kawachi, H. Sasaki, et al., Voxel-based morphometric comparison between early- and late-onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of z score images. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005. 26(2): p. 333-40.

70. Karas, G., P. Scheltens, S. Rombouts, et al., Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology*, 2007. 49(12): p. 967-76.
71. Shibuya, Y., S. Kawakatsu, H. Hayashi, et al., Comparison of entorhinal cortex atrophy between early-onset and late-onset Alzheimer's disease using the VSRAD, a specific and sensitive voxel-based morphometry. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2013. 28(4): p. 372-6.
72. Frisoni, G.B., C. Testa, F. Sabattoli, et al., Structural correlates of early and late onset Alzheimer's disease: voxel based morphometric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. 76(1): p. 112-4.
73. Migliaccio, R., F. Agosta, K.L. Possin, et al., Mapping the Progression of Atrophy in Early- and Late-Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 2015.
74. Migliaccio, R., F. Agosta, K. Rascovsky, et al., Clinical syndromes associated with posterior atrophy: early age at onset AD spectrum. *Neurology*, 2009. 73(19): p. 1571-8.
75. Ridgway, G.R., M. Lehmann, J. Barnes, et al., Early-onset Alzheimer disease clinical variants: multivariate analyses of cortical thickness. *Neurology*, 2012. 79(1): p. 80-4.
76. Mosconi, L., R. Mistur, R. Switalski, et al., FDG-PET changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009. 36(5): p. 811-22.
77. Bohnen, N.I., D.S. Djang, K. Herholz, et al., Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature. *J Nucl Med*, 2012. 53(1): p. 59-71.
78. Iadecola, C., Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*, 2004. 5(5): p. 347-60.
79. Habert, M. and A. Kas, Aspects techniques et pratiques, et indications de la tomographie d'émission monophotonique cérébrale, in *EMC - Neurologie*; Article 17-035-A-40, E. Masson, Editor. 2013. p. 1-17.
80. de Dreuille, O., P. Maszelin, H. Foehrenbach, et al., Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP) in *EMC - Radiologie et*

- Imagerie médicale : Principes et techniques - Radioprotection; Article 35-310-A-10, E. Masson, Editor. 2002. p. 1-22.
81. Ishii, K., PET Approaches for Diagnosis of Dementia. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013.
  82. Mosconi, L., W.H. Tsui, K. Herholz, et al., Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med*, 2008. 49(3): p. 390-8.
  83. Mosconi, L., W.H. Tsui, S. De Santi, et al., Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD: automated FDG-PET image analysis. *Neurology*, 2005. 64(11): p. 1860-7.
  84. Mosconi, L., S. De Santi, J. Li, et al., Hippocampal hypometabolism predicts cognitive decline from normal aging. *Neurobiol Aging*, 2008. 29(5): p. 676-92.
  85. Panegyres, P.K., J.M. Rogers, M. McCarthy, et al., Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the differential diagnosis of early-onset dementia: a prospective, community-based study. *BMC Neurol*, 2009. 9: p. 41.
  86. Silverman, D.H., G.W. Small, C.Y. Chang, et al., Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA*, 2001. 286(17): p. 2120-7.
  87. Jagust, W., B. Reed, D. Mungas, et al., What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology*, 2007. 69(9): p. 871-7.
  88. Drzezga, A., N. Lautenschlager, H. Siebner, et al., Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003. 30(8): p. 1104-13.
  89. Mosconi, L., D. Perani, S. Sorbi, et al., MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology*, 2004. 63(12): p. 2332-40.
  90. Chetelat, G., B. Desgranges, V. de la Sayette, et al., Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*, 2003. 60(8): p. 1374-7.



91. Drzezga, A., T. Grimmer, M. Riemenschneider, et al., Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med*, 2005. 46(10): p. 1625-32.
92. Anchisi, D., B. Borroni, M. Franceschi, et al., Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2005. 62(11): p. 1728-33.
93. Yuan, Y., Z.X. Gu, and W.S. Wei, Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009. 30(2): p. 404-10.
94. Herholz, K., H. Schopphoff, M. Schmidt, et al., Direct comparison of spatially normalized PET and SPECT scans in Alzheimer's disease. *J Nucl Med*, 2002. 43(1): p. 21-6.
95. Kim, E.J., S.S. Cho, Y. Jeong, et al., Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients. *Brain*, 2005. 128(Pt 8): p. 1790-801.
96. Sakamoto, S., K. Ishii, M. Sasaki, et al., Differences in cerebral metabolic impairment between early and late onset types of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*, 2002. 200(1-2): p. 27-32.
97. Mosconi, L., S. Sorbi, M.J. de Leon, et al., Hypometabolism exceeds atrophy in presymptomatic early-onset familial Alzheimer's disease. *J Nucl Med*, 2006. 47(11): p. 1778-86.
98. Petersen, E.T., T. Lim, and X. Golay, Model-free arterial spin labeling quantification approach for perfusion MRI. *Magn Reson Med*, 2006. 55(2): p. 219-32.
99. Deibler, A.R., J.M. Pollock, R.A. Kraft, et al., Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 1: technique and artifacts. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008. 29(7): p. 1228-34.
100. Petcharunpaisan, S., J. Ramalho, and M. Castillo, Arterial spin labeling in neuroimaging. *World J Radiol*. 2(10): p. 384-98.

101. Wang, J., D.C. Alsop, L. Li, et al., Comparison of quantitative perfusion imaging using arterial spin labeling at 1.5 and 4.0 Tesla. *Magn Reson Med*, 2002. 48(2): p. 242-54.
102. Xu, G., H.A. Rowley, G. Wu, et al., Reliability and precision of pseudo-continuous arterial spin labeling perfusion MRI on 3.0 T and comparison with 15O-water PET in elderly subjects at risk for Alzheimer's disease. *NMR Biomed*. 23(3): p. 286-93.
103. Golay, X. and E.T. Petersen, Arterial spin labeling: benefits and pitfalls of high magnetic field. *Neuroimaging Clin N Am*, 2006. 16(2): p. 259-68, x.
104. Ferre, J.C., J. Petr, E. Bannier, et al., Improving quality of arterial spin labeling MR imaging at 3 Tesla with a 32-channel coil and parallel imaging. *J Magn Reson Imaging*, 2012. 35(5): p. 1233-9.
105. Brumm, K.P., J.E. Perthen, T.T. Liu, et al., An arterial spin labeling investigation of cerebral blood flow deficits in chronic stroke survivors. *Neuroimage*. 51(3): p. 995-1005.
106. Nezamzadeh, M., G.B. Matson, K. Young, et al., Improved pseudo-continuous arterial spin labeling for mapping brain perfusion. *J Magn Reson Imaging*. 31(6): p. 1419-27.
107. Wu, W.C., M. Fernandez-Seara, J.A. Detre, et al., A theoretical and experimental investigation of the tagging efficiency of pseudocontinuous arterial spin labeling. *Magn Reson Med*, 2007. 58(5): p. 1020-7.
108. Pollock, J.M., H. Tan, R.A. Kraft, et al., Arterial spin-labeled MR perfusion imaging: clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2009. 17(2): p. 315-38.
109. Aslan, S., F. Xu, P.L. Wang, et al., Estimation of labeling efficiency in pseudocontinuous arterial spin labeling. *Magn Reson Med*, 2010. 63(3): p. 765-71.
110. Chen, Y., D.J. Wang, and J.A. Detre, Test-retest reliability of arterial spin labeling with common labeling strategies. *J Magn Reson Imaging*, 2011. 33(4): p. 940-9.
111. Alsop, D.C., J.A. Detre, X. Golay, et al., Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of

- the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn Reson Med*, 2014.
112. Chen, Y., D.A. Wolk, J.S. Reddin, et al., Voxel-level comparison of arterial spin-labeled perfusion MRI and FDG-PET in Alzheimer disease. *Neurology*, 2011. 77(22): p. 1977-85.
  113. Alexopoulos, P., C. Sorg, A. Forschler, et al., Perfusion abnormalities in mild cognitive impairment and mild dementia in Alzheimer's disease measured by pulsed arterial spin labeling MRI. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2012. 262(1): p. 69-77.
  114. Alsop, D.C., J.A. Detre, and M. Grossman, Assessment of cerebral blood flow in Alzheimer's disease by spin-labeled magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 2000. 47(1): p. 93-100.
  115. Dai, W., O.L. Lopez, O.T. Carmichael, et al., Mild cognitive impairment and alzheimer disease: patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging. *Radiology*, 2009. 250(3): p. 856-66.
  116. Johnson, N.A., G.H. Jahng, M.W. Weiner, et al., Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: initial experience. *Radiology*, 2005. 234(3): p. 851-9.
  117. Musiek, E.S., Y. Chen, M. Korczykowski, et al., Direct comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2012. 8(1): p. 51-9.
  118. Binnewijzend, M.A., J.P. Kuijter, M.R. Benedictus, et al., Cerebral blood flow measured with 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling MR imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a marker for disease severity. *Radiology*, 2013. 267(1): p. 221-30.
  119. Xu, G., P.G. Antuono, J. Jones, et al., Perfusion fMRI detects deficits in regional CBF during memory-encoding tasks in MCI subjects. *Neurology*, 2007. 69(17): p. 1650-6.
  120. Chao, L.L., S.T. Buckley, J. Kornak, et al., ASL perfusion MRI predicts cognitive decline and conversion from MCI to dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2010. 24(1): p. 19-27.

121. Ding, B., H.W. Ling, Y. Zhang, et al., Pattern of cerebral hyperperfusion in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment using voxel-based analysis of 3D arterial spin-labeling imaging: initial experience. *Clin Interv Aging*, 2014. 9: p. 493-500.
122. Kim, S.M., M.J. Kim, H.Y. Rhee, et al., Regional cerebral perfusion in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: effect of APOE epsilon4 allele. *Neuroradiology*, 2013. 55(1): p. 25-34.
123. Xekardaki, A., C. Rodriguez, M.L. Montandon, et al., Arterial spin labeling may contribute to the prediction of cognitive deterioration in healthy elderly individuals. *Radiology*, 2015. 274(2): p. 490-9.
124. Raji, C.A., C. Lee, O.L. Lopez, et al., Initial experience in using continuous arterial spin-labeled MR imaging for early detection of Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010. 31(5): p. 847-55.
125. Ye, F.Q., K.F. Berman, T. Ellmore, et al., H(2)(15)O PET validation of steady-state arterial spin tagging cerebral blood flow measurements in humans. *Magn Reson Med*, 2000. 44(3): p. 450-6.
126. Dale, A.M., B. Fischl, and M.I. Sereno, Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 1999. 9(2): p. 179-94.
127. Fischl, B., M.I. Sereno, and A.M. Dale, Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*, 1999. 9(2): p. 195-207.
128. Wang, J., D.C. Alsop, H.K. Song, et al., Arterial transit time imaging with flow encoding arterial spin tagging (FEAST). *Magn Reson Med*, 2003. 50(3): p. 599-607.
129. Buxton, R.B., L.R. Frank, E.C. Wong, et al., A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magn Reson Med*, 1998. 40(3): p. 383-96.
130. Greve, D.N. and B. Fischl, Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *Neuroimage*, 2009. 48(1): p. 63-72.
131. Maumet, C., P. Maurel, J.C. Ferre, et al., Patient-specific detection of perfusion abnormalities combining within-subject and between-subject variances in Arterial Spin Labeling. *Neuroimage*, 2013. 81: p. 121-30.

132. Hagler, D.J., Jr., A.P. Saygin, and M.I. Sereno, Smoothing and cluster thresholding for cortical surface-based group analysis of fMRI data. *Neuroimage*, 2006. 33(4): p. 1093-103.
133. Jarnum, H., S.F. Eskildsen, E.G. Steffensen, et al., Longitudinal MRI study of cortical thickness, perfusion, and metabolite levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 2011. 124(6): p. 435-46.
134. Chen, J.J., H.D. Rosas, and D.H. Salat, Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy. *Neuroimage*, 2011. 55(2): p. 468-78.
135. Tosun, D., N. Schuff, and M. Weiner, An integrated multimodality MR brain imaging study: gray matter tissue loss mediates the association between cerebral hypoperfusion and Alzheimer's disease. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2009. 2009: p. 6981-4.
136. Asllani, I., A. Borogovac, and T.R. Brown, Regression algorithm correcting for partial volume effects in arterial spin labeling MRI. *Magn Reson Med*, 2008. 60(6): p. 1362-71.
137. Holland, D., J.M. Kuperman, and A.M. Dale, Efficient correction of inhomogeneous static magnetic field-induced distortion in Echo Planar Imaging. *Neuroimage*, 2010. 50(1): p. 175-83.
138. Kilroy, E., L. Apostolova, C. Liu, et al., Reliability of two-dimensional and three-dimensional pseudo-continuous arterial spin labeling perfusion MRI in elderly populations: Comparison with 15o-water positron emission tomography. *J Magn Reson Imaging*, 2013. 39(4): p. 931-9.
139. Dukart, J., K. Mueller, A. Horstmann, et al., Differential effects of global and cerebellar normalization on detection and differentiation of dementia in FDG-PET studies. *Neuroimage*, 2010. 49(2): p. 1490-5.
140. Minoshima, S., N.L. Foster, A.A. Sima, et al., Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol*, 2001. 50(3): p. 358-65.
141. Kushner, M., M. Tobin, A. Alavi, et al., Cerebellar glucose consumption in normal and pathologic states using fluorine-FDG and PET. *J Nucl Med*, 1987. 28(11): p. 1667-70.

142. Ishii, K., F. Willoch, S. Minoshima, et al., Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. *J Nucl Med*, 2001. 42(4): p. 548-57.
143. Vlassenko, A.G., S.N. Vaishnavi, L. Couture, et al., Spatial correlation between brain aerobic glycolysis and amyloid-beta (A $\beta$ ) deposition. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010. 107(41): p. 17763-7.
144. Gour, N., O. Felician, M. Didic, et al., Functional connectivity changes differ in early and late-onset Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, 2014. 35(7): p. 2978-94.
145. Scheltens, P., Early diagnosis of dementia: neuroimaging. *J Neurol*, 1999. 246(1): p. 16-20.
146. Fischl, B., M.I. Sereno, R.B. Tootell, et al., High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp*, 1999. 8(4): p. 272-84.
147. Casanova, R., R. Srikanth, A. Baer, et al., Biological parametric mapping: A statistical toolbox for multimodality brain image analysis. *Neuroimage*, 2007. 34(1): p. 137-43.
148. Minoshima, S., N.L. Foster, and D.E. Kuhl, Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet*, 1994. 344(8926): p. 895.

## XI. Annexes

### 1. Critères diagnostiques de démence du DSM-IV

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

1- Une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement).

2- Une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :

a) aphasie (perturbation du langage),

b) apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes),

c) agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes),

d) perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou

professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

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

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

F02.4 (294.9) due à la maladie liée au virus de l'immunodéficience humaine

F02.8 (294.1) due à un traumatisme crânien

F02.3 (294.1) due à la maladie de Parkinson

F02.2 (294.1) due à la maladie de Huntington

F02.0 (290.10) due à la maladie de Pick

F02.1 (290.10) due à la maladie de Creutzfeldt-Jakob

F02.8 (294.1) : due à d'autres affections médicales générales

F03 (294.8) : due à une cause non spécifiée.



## **2. Critères résumés de démence vasculaire probable ou possible, NINDS-AIREN**

Ces critères associent une démence avec la définition suivante, une maladie cérébro-vasculaire, et une relation entre les deux, établie soit par la survenue de la démence dans les 3 mois qui suivent l'accident vasculaire cérébral, soit par une évolution fluctuante, en marche d'escalier. Les critères suivants permettent de diagnostiquer une démence vasculaire :

- Probable :

- 1- Démence :

- déclin cognitif par rapport au niveau antérieur
    - déclin mnésique et d'au moins 2 autres domaines cognitifs
    - interférant avec les activités de la vie quotidienne

- 2- Maladie cérébro-vasculaire :

- présence de signes focaux à l'examen neurologique
    - preuve TDM ou IRM de lésion vasculaire cérébrale

- 3- Relation entre les 2 affections ci-dessus, d'après :

- début de la démence dans les 3 mois après un AVC
    - détérioration brusque des fonctions cognitives, ou aggravation fluctuante ou par à coups des déficits cognitifs

#### 4- Critères en faveur du diagnostic (facultatifs) :

- troubles de la marche, antécédents d'instabilité, de chutes
- troubles du contrôle mictionnel
- paralysie pseudo-bulbaire, incontinence émotionnelle
- modification de la personnalité et de l'humeur

#### • Possible :

Mêmes que probable, sauf :

- 1- Absence de preuve TDM ou IRM de lésion vasculaire cérébrale
- 2- Ou absence de relation temporelle claire entre démence et AVC
- 3- Ou début insidieux à évolution variable (plateau, amélioration)

#### • Certaine:

Mêmes que probable, plus :

- 1- Signes histopathologiques de maladie cérébro-vasculaire
- 2- Absence de dégénérescence neurofibrillaire et de plaques séniles
- 3- Absence d'autres affections cliniques ou neuropathologiques pouvant être la cause de démence

D'après Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43(2) :250-60.

### 3. Critères de démence vasculaire, DSM-IV-TR

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

1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;
2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
  - a. aphasie (perturbation du langage)
  - b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
  - c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
  - d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

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

C. Signes et symptômes neurologiques en foyer ou mise en évidence d'après les examens complémentaires d'une maladie cérébro-vasculaire jugée liée étiologiquement à la perturbation.

D. Les déficits ne surviennent pas exclusivement au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.

#### 4. Critères de démence par maladie d'Alzheimer (MA) probable : critères cliniques cardinaux selon McKahn et al. (2011), repris par Croisile et al. (2012)

- (1) Une démence par MA probable est envisagée s'il existe les critères de démence et s'il existe en plus :
- Un début insidieux : les symptômes ont un début progressif sur des mois ou des années, ils ne sont pas apparus soudainement sur des heures ou des jours
  - Une histoire claire d'aggravation nette des symptômes cognitifs, rapportée ou observée
  - Et, les déficits cognitifs initiaux et les plus marqués, d'après l'anamnèse et l'examen, concernent nettement un des domaines suivants :
    - Présentation amnésique : c'est la présentation syndromique la plus habituelle dans la démence due à la MA. Les déficits doivent comporter une altération de l'apprentissage et du rappel d'informations nouvelles. Un déficit net dans au moins un autre des domaines cognitifs doit être présent
    - Présentations non amnésiques :
      - Aphasique : les principales difficultés sont un manque du mot
      - Visuospatiale : les déficits sont surtout marqués dans les domaines de la cognition spatiale, d'agnosie d'objet, de prosopagnosie
      - Exécutives : les déficits sont surtout des difficultés de raisonnement, de jugement, de résolution de problèmes

- Dans les 3 cas, des difficultés dans d'autres domaines cognitifs doivent être également présentes

D. Le diagnostic de démence par MA probable ne doit pas être envisagé s'il existe :

- a) une maladie cérébrovasculaire concomitante et substantielle, définie par un antécédent d'AVC coïncidant avec l'apparition ou l'aggravation des troubles cognitifs, ou bien présence d'infarctus (multiples ou étendus) ou d'anomalies sévères de la substance blanche
- b) ou des signes cardinaux de maladie à corps de Lewy
- c) ou des symptômes comportementaux évocateurs du variant frontal de DFT
- d) ou des symptômes marqués des variantes sémantiques ou non fluente d'aphasie progressive
- e) ou une autre maladie neurologique active concomitante, ou une comorbidité non neurologique, ou des thérapeutiques qui pourraient avoir un impact cognitif significatif

(2) Démence par MA probable avec niveau de preuve plus élevé

Les critères de démence par MA probable sont renforcés :

- Si un déclin cognitif est documenté et mis en évidence par des évaluations neuropsychologiques successives et des informations reposant sur l'interrogatoire de l'aidant. Cela traduit l'existence d'un processus actif sans accroître la certitude d'une physiopathologie de MA biologique
- Si on peut mettre en évidence des mutations génétiques sur l'APP ou les Présénilines 1 ou 2. Le fait d'être porteur d'un allèle de l'APOE 4 n'est pas retenu comme un élément diagnostique suffisant

## 5. Démence par maladie d'Alzheimer possible : critères cliniques cardinaux selon McKahn et al. (2011), repris par Croisile et al. (2012)

Les patients ont les critères cliniques cardinaux de démence par maladie d'Alzheimer, mais il existe :

### A. Soit, une évolution atypique :

- Début brutal
- Histoire clinique insuffisante
- Documentation insuffisante d'un déclin cognitif progressif

### B. Soit, des présentations étiologiques mixtes :

- Maladie cérébrovasculaire concomitante définie par un antécédent d'AVC coïncidant avec l'apparition ou l'aggravation des troubles cognitifs, ou bien présence d'infarctus (multiples ou étendus) ou d'anomalies sévères de la substance blanche
- Symptômes de maladie à corps de Lewy (hormis la partie démence des critères)
- Présence d'une autre maladie neurologique ou non neurologique, ou de médicaments associées, pouvant avoir un effet substantiel sur la cognition



## 6. Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer, DSM-IV-TR

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

1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;

2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :

a. aphasie (perturbation du langage)

b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)

c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)

d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou

professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.

D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :

1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
2. à des affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) ;
3. à des affections induites par une substance.

E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.

F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (par exemple : trouble dépressif majeur, schizophrénie).

Préciser le sous-type :

À début précoce : si le début se situe à 65 ans ou avant.

À début tardif : si le début se situe après 65 ans.

## **7. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA**

### **A. Critères de maladie d'Alzheimer probable :**

- Syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le Mini-Mental State Examination, le Blessed Dementia Scale ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
- Déficit d'au moins deux fonctions cognitives
- Altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- Absence de trouble de conscience
- Survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
- En l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

### **B. Ce diagnostic est renforcé par :**

- La détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement

- une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement

- le résultat aux examens standards suivants :

- *normalité du liquide céphalo-rachidien*

- *EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes*

- *présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive*

### C. Autres caractéristiques compatibles avec le diagnostic de

MA probable après exclusion d'autres causes :

- Période de plateaux au cours de l'évolution

- Présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles.

- Crises comitiales aux stades tardifs

- Scanner cérébral normal pour l'âge

D. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

- Début brutal
- Déficit neurologique focal
- Crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

E. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :

- Peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;
- Peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;
- Et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

F. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont:

- Les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
- Et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

## 8. Protocole COMAJ

## ETUDE LONGITUDINALE MULTIMODALE

(épidémiologique, clinique, biologique, génétique, neuropsychologique, psycho comportementale et en imagerie cérébrale)

### et CORRELATIONS AVEC LES DONNEES NEUROPATHOLOGIQUES DANS LES MALADIES NEUROLOGIQUES AVEC TROUBLES COGNITIFS.

#### Promoteur :

Association ARNN  
IM<sup>2</sup>A – Bâtiment François Lhermitte – Hôpital de la Salpêtrière  
47/83 bd de l'Hôpital - 75651 Paris cedex 13  
☎ 01 42 17 75 19 / 📠 01 42 17 75 38

#### Investigateur Coordonnateur MULTI-MA / COMAJ:

Professeur Bruno Dubois  
Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer  
Bâtiment François Lhermitte - Hôpital de la Salpêtrière  
47 bd de l'hôpital - 75651 Paris cedex 13  
☎ 01 42 16 75 02 📠 01 42 16 75 04  
[b.dubois@psl.aphp.fr](mailto:b.dubois@psl.aphp.fr)

#### Co-Investigateurs MULTI-MA :

Professeur Jean-François Dartigues  
CHU – Service Neurologie - Hôpital Pellegrin  
Place Amélie Rabat - 33076 Bordeaux  
☎ 05 57 82 01 16 📠 05 56 79 60 59  
[jean-francois.dartigues@isped.u-bordeaux2.fr](mailto:jean-francois.dartigues@isped.u-bordeaux2.fr)

Professeur Mathieu Ceccaldi  
CHU – Service de neurologie - Hôpital de la Timone  
Bd Jean Moulin - 13385 Marseille cedex 05  
☎ 04 91 38 59 28 📠 04 91 38 49 22  
[michel.poncet@ap-hm.fr](mailto:michel.poncet@ap-hm.fr)

Professeur Philippe Robert  
CHU– Hôpital Cimiez – Centre Mémoire Pavillon Mossa  
4 avenue Reine Victoria - 06002 Nice cedex 1  
☎ 04 92 03 80 02 📠 04 92 03 83 26  
[robert.ph@chu-nice.fr](mailto:robert.ph@chu-nice.fr)

Professeur Jacques Touchon  
CHU - Service de Neurologie B - Hôpital Gui de Chaulliac  
80 rue Auguste Fliche - 34295 Montpellier cedex 05  
☎ 04 67 33 60 29 📠 04 67 33 60 36  
[jacques.touchon@wanadoo.fr](mailto:jacques.touchon@wanadoo.fr)

#### Co-Investigateurs COMAJ :

Professeur Florence Pasquier  
CHU - Service de Neurologie C - Hôpital B Roger Salengro  
2 Avenue Oscar Lambert - 59037 LILLE cedex  
CMRR  
Av. Emile Laine 59037 Lille cedex  
☎ 03 20 44 60 21 13 📠 03 20 44 60 22  
[pasquier@chru-lille.fr](mailto:pasquier@chru-lille.fr)

Professeur Didier Hannequin  
CHRU – CMRR Service de Neurologie – Hôpital Charles Nicolle  
Pavillon Félix Dévé  
Rue de Germont - 76031 ROUEN  
☎ 02 32 88 87 40 📠 02 32 88 87 41  
[didier.hannequin@chu-rouen.fr](mailto:didier.hannequin@chu-rouen.fr)



## SOMMAIRE

	N° page »
1. <b>Synopsis</b> .....	3
2. <b>Pré requis</b> .....	4
2.1. Progression du déficit cognitif global .....	4
2.2. Progression du déficit : analyse par domaine cognitif .....	5
2.3. Progression des symptômes comportementaux et psychologiques .....	5
2.4. Progression des signes somatiques neurologiques et moteurs .....	6
2.5. Progression du déficit fonctionnel et de la dépendance .....	7
2.6. Facteurs influençant le profil évolutif .....	7
2.6.1. Rôle de l'âge et des facteurs démographiques sur la progression de la MA .....	8
2.6.2. Facteurs prédictifs des signes neurologiques .....	8
2.6.3. Facteurs prédictifs neuropsychologiques de sévérité de la MA .....	8
2.6.4. Facteurs prédictifs des troubles comportementaux et psychologiques .....	9
2.7. IRM cérébrale .....	9
2.8. Neuropathologie .....	9
3. <b>Objectifs</b> .....	11
3.1. Objectif principal .....	11
3.2. Objectifs secondaires .....	11
4. <b>Plan expérimental</b> .....	11
4.1. Population recrutée .....	11
4.1.1. Critères d'inclusion .....	11
4.1.2. Critères de non inclusion .....	12
4.2. Critères d'évaluation .....	12
4.2.1. Patients .....	12
4.2.2. Témoins .....	13
4.3. Réseau national .....	13
4.3.1. Constitution du réseau .....	13
4.3.2. Modalités de recrutement .....	13
4.3.3. Recueil des données .....	14
5. <b>Cohorte de patients jeunes atteints de MA</b> .....	16
5.1. Synopsis .....	16
5.2. Contexte .....	17
5.3. Mesures .....	17
6. Nature du suivi : Tableaux récapitulatifs MULTI-MA/ Témoins / COMAJ .....	18
7. Base de données : constitution et exploitation .....	21
7.1. Utilisation des données antérieures au consentement de participation .....	21
8. Aspects légaux et éthiques .....	21
8.1. Soumission au CPP .....	21
8.2. Amendements au protocole .....	21
8.3. Information au patient et consentement .....	21
9. <b>Etude Ancillaire</b> : .....	22
10. <b>Bibliographie</b> .....	27
11. <b>Aspects réglementaires</b> .....	30
11.1. Généralités .....	30
11.2. Comité d'Ethique .....	30
11.3. Information et consentement .....	30
11.4. CNIL .....	30
11.5. Assurance .....	30
11.6. Page de signatures .....	31
12. <b>Centres Investigateurs</b> .....	32
13. <b>Annexes</b> .....	35
Annexe 1 : Formulaires 'Information' et 'Consentement'	
Annexe 2 : Avis CPP	
Annexe 3 : Attestation d'assurance	
Annexe 4 : Cahier d'observation	



## 2. PRE-REQUIS

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative d'évolution progressive se caractérisant par un déclin cognitif et fonctionnel qui entraîne une perte d'autonomie et le décès du patient. Malgré sa fréquence élevée, environ 600 000 patients en France, et son lourd retentissement financier, le mode d'évolution de la maladie reste mal connu. Entre l'étape du diagnostic de la maladie d'Alzheimer, qui tend à se préciser à un stade de plus en plus précoce, et l'étape de la dépendance partielle ou totale, le profil évolutif de la maladie demeure méconnu. On ne peut donc pas, à l'heure actuelle, prédire pour un patient donné le délai au terme duquel s'installera une perte d'autonomie nécessitant la mise en place d'aides au domicile, un placement en institution et finalement le décès. Pourtant la démence représente un risque de décès indéniable dans la population âgée de plus de 35 ans (Tschanz 2005). Connaître les facteurs qui marquent l'évolution de la maladie est donc déterminant dans la prise en charge du patient. Pour l'équipe soignante, il s'agit d'anticiper les aides médico-sociales nécessaires, d'adapter les stratégies thérapeutiques et de positionner le patient dans une filière de soins appropriés. Pour les équipes scientifiques, il s'agit de développer des mesures d'évaluation des essais thérapeutiques, de comprendre les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent les différentes étapes de progression de la maladie et de déterminer des marqueurs de sévérité de la maladie.

Si les données de la littérature sur ce sujet sont nombreuses, aucune étude n'a permis d'élaborer une approche multicentrique et multidisciplinaire de suivi de cohorte afin d'étudier les différents déterminants de la maladie de manière concomitante et en corrélation avec les données neuropathologiques finales post mortem. Cette approche multifmodale paraît essentielle devant la diversité des données recueillies sur ce sujet quant à la progression de la maladie et les facteurs influençant son cours naturel. Les données neuropathologiques post mortem (don du cerveau) seront déterminantes pour (1) affirmer le diagnostic, (2) préciser les variantes nouvellement diagnostiquées : variante à corps de Lewy de la maladie d'Alzheimer (Pernecky 2005), variante frontale de la maladie d'Alzheimer (Johnson 1999), atteinte à prédominance postérieure (Tang-Way 2004), démence mixte avec composante cérébro-vasculaire (Erkinjuntti, 2004), (3) les distinguer des autres démences : démence vasculaire, démence à corps de Lewy, démences frontotemporales, démences de la maladie de Parkinson.

L'étude plus approfondie de la littérature permet de souligner les points qu'il semble important d'intégrer dans le suivi proposé aux patients. Il existe en effet, de nombreuses données concernant : 1) le déclin cognitif au cours de l'évolution de la maladie ; 2) la progression des symptômes psycho-comportementaux, des signes somatiques neurologiques et moteurs ; 3) les données de neuroimagerie ; 4) ainsi que les facteurs qui influencent ces différents paramètres. Nous en proposons la revue pour la plus importante de ces affections : la maladie d'Alzheimer. *Mais aucune de ces études n'a cherché à corréler l'ensemble de ces données entre elles dans un projet de suivi longitudinal avec confirmation diagnostique post-mortem, étape finale indispensable pour la validation des résultats.*

### 2.1. La progression du déficit cognitif global

La maladie d'Alzheimer se caractérise avant tout par une atteinte des fonctions cognitives évoluant, dans l'attente de thérapeutiques curatives, inexorablement dans le temps. La majorité des études de suivi de patients qui ont mesuré la progression du déficit cognitif au cours du temps ont utilisé des mesures cognitives globales telles que le tests du MMS, du MMS modifié, ou de l'ADAS-cog. Les différentes études longitudinales ont ainsi observé une perte annuelle de 2 à 4 points sur le test du MMSE (1), de 12 points sur la Cambridge Cognitive Battery (CAMCOG) (Ballard 1996), et de 8 points sur l'Alzheimer's disease assesement scale-cognitive (ADAS-cog) (Stern 1994). Le score total du MMS modifié diminue en moyenne de 3,3 tous les 6 mois (Stern, 1994). Lors des essais thérapeutiques, les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer légère à modérée traités par placebo perdaient approximativement 5 à 6 points sur l'échelle de l'ADAS-cog après un an de suivi (Torfs 2000). Les patients sous traitement spécifique par inhibiteur de l'acétylcholinestérase semblent évoluer plus lentement. Ainsi, dans l'essai thérapeutique ayant porté sur l'étude par immunothérapie active anti amyloïde, les 72 patients du groupe placebo mais sous traitement par inhibiteur de l'acétylcholinestérase ont perdu 2,7 points sur l'échelle de l'ADAS-Cog et 1,8 points sur le test du MMS sur une durée de 1 an (Gilman 2005).

Stern et al (1994) ont montré que la diminution du score total du MMS modifié dépendait du score initial à ce même test, comme si la rapidité du déclin cognitif était corrélée à l'importance du déficit cognitif initial. En réalité, les tests utilisés, tels que le MMS et l'ADAS-cog, n'ont pas la même sensibilité aux différents stades de la maladie d'Alzheimer. On observe ainsi un effet plafond au stade débutant de la maladie et un effet plancher au stade sévère. Le déclin cognitif mesuré par le MMS peut ainsi apparaître plus rapide dans les stades modérés de la maladie et plus lent dans les stades débutants ou sévères, formant une courbe de progression en U en fonction de la sévérité de la maladie (Galasko 2000). Ceci ne signifie pas que la maladie progresse de façon non régulière, mais plutôt que les tests utilisés ne sont pas adaptés au stade débutant et sévère de la maladie, stades dans lesquels il est nécessaire d'utiliser d'autres tests plus sensibles. Dans cette idée, Galasko et al (2000) ont montré que le MMSE était moins sensible que l'échelle de Mattis (Mattis Dementia Rating Scale) pour mesurer la sévérité de la perte cognitive. L'effet plancher et l'effet plafond observés avec le MMS n'étaient pas observés avec l'échelle de Mattis. Dans cette étude, on pouvait également observer un déclin cognitif significativement plus rapide chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer avec présence de corps de Lewy (Lewy Body Variant) confirmés par autopsie. Il est donc indispensable de recueillir des données précises sur la progression du déficit de l'efficacité cognitive globale.

## **2.2. Progression du déficit : analyse par domaine cognitif**

Si la maladie d'Alzheimer se caractérise par une perte cognitive progressive, on sait aussi que cette perte cognitive touche des domaines neuropsychologiques spécifiques qui sont différenciellement touchés selon les stades de sévérité de la maladie.

C'est l'atteinte de la mémoire épisodique à long terme qui caractérise le début de la maladie, reflet du processus lésionnel des structures temporales internes. Un déficit mnésique objectivé par un rappel différé d'une liste de mots, de phrases ou de séries d'objets est le prédicteur le plus fiable de maladie d'Alzheimer (Masur 1994 ; Tierney 1996). Les travaux de Braak et Braak (1991) et de Delacourte (1999) ont démontré que les lésions histologiques débutent et prédominent au niveau des régions hippocampiques, entorhinales et trans-entorhinales, avant de s'étendre aux régions néo-corticales, et plus particulièrement au cortex associatif hétéromodal temporo-occipito-pariétal et frontal. De façon schématique, on peut distinguer deux phases (Dubois, 2000) : a) une phase caractérisée par un syndrome amnésique en rapport avec des lésions dans les régions temporales internes ; b) une phase caractérisée par l'apparition de troubles des fonctions dites instrumentales, traduisant la diffusion des lésions au cortex néo-associatif. Dans ces conditions, la maladie d'Alzheimer peut être considérée comme une démence amnésique progressive (Weintraub et Mesulam, 1993), c'est-à-dire comme une affection débutant par un syndrome amnésique prédominant tout au long de l'évolution, secondairement enrichi de perturbations dans les autres secteurs cognitifs. Le suivi longitudinal de cohortes de patients a confirmé cette progression évolutive en soulignant que le déficit de la mémoire à long terme est observé au stade débutant et reste le trait prédominant et caractéristique de la maladie d'Alzheimer (Sarazin 2002).

Le profil du déficit de mémoire épisodique peut être précisé grâce à l'utilisation de tests contrôlant l'encodage et permettant une mesure du rappel indicé. Il se caractérise par a) un rappel libre après délai effondré, b) une amélioration incomplète par l'indigence sémantique, c) un nombre important d'intrusions et de fausses reconnaissances (Tounsi 1999). Ce profil neuropsychologique, dénommé syndrome amnésique de type hippocampique, est très évocateur d'une maladie d'Alzheimer et se différencie des autres étiologies démentiellles (Pillon 1996).

Les déficits attentionnels surviennent après l'apparition du déficit de la mémoire épisodique et avant celui des fonctions visuo-perceptives (Perry 2000, Reid 1996, Grady 1998). La maladie progressant, les patients développent des troubles du langage, des difficultés de planification et d'organisation des activités, puis finalement présentent un tableau de démence sévère globale (Welsh 1992). L'analyse longitudinale neuropsychologique par domaine cognitif reste cependant peu étudiée.

## **2.3. Progression des symptômes comportementaux et psychologiques**

Les troubles du comportement sont fréquents dans la maladie d'Alzheimer. Le terme de symptômes comportementaux et psychologiques regroupe l'ensemble des manifestations observées, telles que la dépression, l'apathie, l'agitation, l'agressivité, les troubles du sommeil mais aussi les symptômes d'allure psychotique tels que les délires et les hallucinations.

La prévalence des troubles d'allure psychotique et du comportement augmente tout au long de la progression de la maladie (Stern 1987, Lopez 1997). Dans une étude longitudinale, Paulsen et al. (2000) ont montré que l'incidence cumulative des hallucinations et des délires était de 20,1 % la première année du suivi, 36,1 % la deuxième année, 49,5 % la troisième année et 51,3 % la quatrième année. Ainsi, au terme des 4 années de suivi, la moitié des patients présentait des hallucinations ou des idées délirantes. Par ailleurs, la sévérité et la rapidité de la progression du déficit cognitif ainsi que la survenue de trouble de la marche étaient corrélées à l'apparition d'un symptôme d'allure psychotique. D'autres études de suivi de cohorte ont montré que l'agitation était fréquente, observée chez la moitié des patients durant le suivi, alors que les signes d'agressivité physique étaient plus rares (Devanand 1997). La fréquence des délires et des fausses reconnaissances double après 3 années de suivi. Les hallucinations restent exceptionnelles dans les stades débutant de la maladie et n'apparaissent que lorsque la maladie est déjà évoluée. Les hallucinations sont essentiellement visuelles et plus rarement auditives.

On peut cependant s'étonner par la grande variation des mesures de la prévalence des symptômes d'allure psychotique dans le MA qui s'échelonne, selon les études, de 10 % à 73 %. Cette apparente hétérogénéité peut s'expliquer par le fait que, contrairement au déficit cognitif, l'évolution des troubles du comportement ne suit pas une progression régulière et linéaire, mais, au contraire, comporte des périodes d'exacerbation et de rémission (Mohs 2000). Ainsi la fréquence des troubles d'allure psychotique, de la dépression et de l'agitation non seulement fluctue dans le temps et présente aussi une grande variabilité inter-individuelle (Marin 1997). Il semble cependant que l'agressivité est le signe le plus persistant dans les stades sévères de la maladie (Devanand 1997). Cette hétérogénéité évolutive a été soulignée par Devanand *et al.* (1997) dans un suivi longitudinal de 60 patients sur une durée de 2 ans. Si la prévalence des troubles psychologiques et du comportement, plus précisément les fausses reconnaissances, les comportements d'errance, d'agitation et d'agressivité, augmentait globalement à chaque visite, la fréquence respective et la persistance de ces troubles varieraient considérablement. L'agitation était le signe le plus fréquemment observé et également le plus persistant et constant. Les troubles d'allure psychotique étaient plus rares et surtout plus fluctuants avec des périodes de régression. Les auteurs concluaient que, sur 2 ans de suivi, le symptôme le plus fréquemment observé était l'agitation, les symptômes les plus persistants étaient la dépression et l'agitation alors que les symptômes les plus fluctuants étaient l'anxiété et l'agressivité. Les délires et les hallucinations n'étaient observés que de façon très temporaire. Dans cette étude, l'utilisation de psychotropes ne modifiait pas le caractère de persistance des troubles.

La dépression se distingue des troubles d'allure psychotique par son taux de progression et sa prévalence. Si 10 à 30 % des patients avec une maladie d'Alzheimer répondent aux critères de diagnostic de dépression majeure, un état dépressif s'observe fréquemment à tous les stades de la maladie (Devanand 1997, Ballard 1993). La prévalence de l'état dépressif ne semble pas se modifier sur 3 ans de suivi (Devanand 1997). Une étude prospective d'une durée de 1 an a montré que la durée de la dépression s'étendait sur une période de 1 à 5 mois, alors que les symptômes psychotiques disparaissaient en moins de 3 mois en moyenne (Ballard 1996). Starkstein et al (1997) ont étudié l'évolution de la dépression et de la dysthymie dans la maladie d'Alzheimer sur une période de 2 ans. La dysthymie, basée sur les critères du DSM-3R, était fréquente mais régressait souvent rapidement. Une dépression était présente chez la majorité des patients (58% d'entre eux) et persistait sur une durée moyenne de 16 mois.

Il reste donc à préciser le mode évolutif des symptômes d'allure psychiatrique et leurs mécanismes physiopathologiques.

#### **2.4. Progression des signes somatiques neurologiques et moteurs**

La MA ne s'accompagne pas en général de signes neurologiques somatiques à l'examen. Cependant, on peut observer en fin d'évolution un syndrome extrapyramidal akinéto-rigide, qui pourrait témoigner de la diffusion des lésions aux structures sous-corticales. L'hypertonie y est parfois difficile à distinguer de celle d'une hypertonie oppositionnelle. Lorsque le syndrome parkinsonien ne s'explique pas par la prise de neuroleptiques, il doit être considéré comme un facteur prédictif de déclin (placement en institution, décès). Le syndrome extrapyramidal observé dans la maladie d'Alzheimer se caractérise principalement par des troubles de la posture, des troubles de la marche et une bradykinésie. Ce syndrome extrapyramidal ne correspond pas au syndrome unilatéral akinéto-rigide et tremblant et répondant à la Levodopa observé classiquement dans la maladie de Parkinson. Dans la maladie d'Alzheimer, le syndrome extrapyramidal ne

répond pas à l'introduction de Lévodopa et ses relations avec une atteinte des ganglions de la base sont encore discutées. Dans une étude de suivi de cohorte sur une durée de 4 ans portant sur l'analyse des signes extrapyramidaux dans la maladie d'Alzheimer (Wilson 2000), la présence d'un syndrome extrapyramidal était avant tout marqué par une grande variabilité interindividuelle, sans que cela puisse être expliqué par des facteurs iatrogènes tels que la prescription de neuroleptiques. La bradykinésie, la rigidité, les troubles de la marche et de la posture étaient les symptômes les plus fréquents alors que les tremblements étaient rares et souvent se limitaient à un tremblement postural. Ces symptômes étaient plus fréquemment observés chez les patients les plus âgés. Une étude récente de suivi de cohorte franco-américaine (474 patients suivis pendant 13,1 ans, moyenne de suivi = 3,6 ans) a détecté la présence d'au moins un signe moteur chez 13 % des patients lors de la première visite, et chez 36 % d'entre eux lors de la dernière visite. La progression du score d'UPDRS (échelle d'évaluation de syndrome extrapyramidal) était de 3 % par an, plus particulièrement pour l'amimie et la dysarthrie (4 %), la rigidité (2,45 %), les troubles de la posture et de la marche (3,9 %) et la bradykinésie (3,75 %).

### **2.5. Progression du déficit fonctionnel et de la dépendance**

Le déficit fonctionnel correspond à la perte d'autonomie observée dans la maladie et signe son évolution (Mohs 2000). Dans les essais thérapeutiques, l'échelle de perte d'autonomie DAD (Disability Assessment for Dementia) a été utilisée pour mesurer la perte d'autonomie dans la vie quotidienne en distinguant l'autonomie dans les activités dites instrumentales (s'occuper des tâches ménagères, de son budget ...) des activités dites élémentaires (se laver, s'habiller, manger...). Dans les groupes sous placebo, il était constaté une perte totale moyenne de 2,4 à 3,5 points après 5 mois de suivi (Winblad 2001), et une perte moyenne de 11 à 13 points sur l'échelle de DAD après 12 mois de suivi. L'échelle de la Blessed (BDRS) permet également d'évaluer la perte d'autonomie fonctionnelle des sujets ayant une maladie d'Alzheimer. La diminution du score total est de 1,2 point en moyenne sur 6 mois (35). Les échelles d'IADL (activité instrumentale dans la vie quotidienne) et de la BDRS sont plus sensibles aux activités impliquant les fonctions cognitives que l'échelle d'activité élémentaire de la vie quotidienne (BADL). Les échelles d'IADL et la BDRS sont donc plus adaptées à l'évaluation du déficit fonctionnel dans les stades débutants de la maladie d'Alzheimer (Tariot 2001), alors que l'échelle de BADL est plus utile pour évaluer l'évolution dans les stades plus sévères de la maladie (Mohs 2000).

Le déficit fonctionnel entraîne à terme une perte d'autonomie importante motivant des aides au domicile ou un placement en institution spécialisée. La perte d'autonomie dans les gestes élémentaires de la vie quotidienne est un facteur clé du décès, par la fragilité induite (escarres, dénutrition, infections). Il s'agit d'étapes importantes de la maladie marquant à la fois son évolutivité et son impact économique. Il est donc important de pouvoir estimer, pour un sujet donné, le délai entre une consultation et l'éventualité d'un placement dans une institution (ou de son équivalent en terme d'aides au domicile), ou du décès.

Les études prospectives sur ce sujet rapportent une médiane de survie de 5,6 années, entre le début estimé de la maladie et le placement (Severson 1994) alors que des études rétrospectives suggèrent une médiane estimée de seulement 2,67 années (Smith 2000). Plus récemment, sur une étude de suivi de cohortes, Smith et al (Smith 2001) ont montré que 40 % des patients étaient finalement placés en institution au terme du suivi, la médiane entre le diagnostic et le placement étant de 5,3 années. Une étude récente a estimé que la maladie d'Alzheimer augmente le risque de décès de 40 %, avec une moyenne de survie de 5,9 ans (Ganguli 2005).

Le déclin fonctionnel et la perte d'autonomie sont fortement corrélés à la sévérité du déficit cognitif (Mohs 2000). La progression de la perte d'autonomie est plus lente dans les formes légères et sévères de la maladie que celle observée dans les formes modérées de la maladie (Schmeidler 1998), ceci s'expliquant par une meilleure sensibilité des échelles utilisées dans la période intermédiaire de la maladie. Le déficit cognitif global initial a une valeur prédictive sur la perte d'autonomie ultérieure et l'institutionnalisation. L'ensemble des études a montré que le score initial du MMSE, du MMS modifié et de la CDR (Clinical Dementia Rating) représente des facteurs de risque de placement en institution (Stern 1997, Severson 1994, Winblad 2001, Smith 2000 et 2001, Heyman 1997).

### **2.6. Facteurs influençant le profil évolutif**

Les patients n'ont pas tous le même profil évolutif et la même rapidité de progression de la maladie. La question de savoir quels sont les paramètres qui influencent l'histoire de la maladie reste débattue.

Beaucoup de travaux récents ont tenté d'y répondre, soit par des données épidémiologiques reposant sur des suivis de cohorte de sujets à risque génétique (Fox, 2001) ou de populations âgées (Kaye 1997) ; soit par des études de neuroimagerie anatomique morphologique (Fox 1996, Jack 1999) ou fonctionnelle (Johnson 1998) ; soit par l'étude de marqueurs biologiques (protéine amyloïde et tau) (Schoonenboom, 2004) ; soit par l'étude de marqueurs neuropsychologiques (Sarazin, 2005).

#### *2.6.1. Rôle de l'âge et des facteurs démographiques sur la progression de la MA*

Débuter une maladie d'Alzheimer avant l'âge de 65 ans semble être associé à un déclin plus rapide de la maladie (Stern 1997), même si ces données restent débattues (Mortimer 1992). Plus précisément, la rapidité de progression du déficit cognitif et de la perte de l'autonomie des patients âgés de moins de 65 ans au début de leur maladie est plus grande que celle observée chez les patients ayant débuté la maladie plus tardivement, même après appariement au score cognitif global initial. Il semble également que l'âge du début de la maladie influence le tableau neuropsychologique. Selon Jacobs et al (1994), le profil neuropsychologique des patients ayant débuté précocement leur maladie se caractérise par un déficit prédominant sur les capacités attentionnelles, alors que celui des patients ayant débuté leur maladie plus tardivement se caractérise par un déficit prédominant sur la mémoire et la dénomination. Le risque relatif d'équivalent institutionnel (aides mises en place au domicile) serait plus élevé chez les patients présentant une maladie ayant débuté avant l'âge de 65 ans (Stern 1994).

Les autres paramètres démographiques qui influencent la rapidité d'évolution de la dépendance fonctionnelle sont le statut marital (Severson 1994), le niveau d'éducation, le veuvage (Smith 2000) et le sexe (Smith 2001, Ganguli 2005). Les hommes auraient un risque plus faible de placement en institution par rapport aux femmes du même âge. Mais ces données sont discutées puisque d'autres études montrent au contraire que les hommes vivent plus rapidement en institution et décèderaient plus jeunes (Heyman 1997 et 1996), ce qui n'est pas confirmé dans une étude récente (Ganguli 2005).

#### *2.6.2. Facteurs prédictifs des signes neurologiques*

Plusieurs études longitudinales ont montré que la présence de signes extrapyramidaux est un marqueur de sévérité de la maladie (Scarmeas 2004 et 2005). Leur apparition est prédictive d'un déclin cognitif global et d'une dépendance fonctionnelle plus rapide.

Des myoclonies sont possibles dans les stades sévères de la MA. Leur apparition représente un facteur prédictif de sévérité de la maladie et d'évolution cognitive (Stern 1994, Chui 1994) même si certaines études longitudinales n'ont pas retrouvé de telles relations (Mortimer 1992, Lopez 1997).

Il est intéressant également de noter que l'existence de co-morbidité lors de la visite initiale n'était pas un facteur prédictif de placement en institution, alors que l'apparition d'une co-morbidité durant le suivi des patients atteints de maladie d'Alzheimer augmentait significativement le risque de placement (Smith 2000 et 2001).

#### *2.6.3. Facteurs prédictifs neuropsychologiques de sévérité de la maladie d'Alzheimer*

Si plusieurs études ont montré que la sévérité initiale du déficit cognitif global est un facteur péjoratif de placement en institution et de décès (Sarazin 2002), l'influence du déficit respectif de chaque domaine cognitif exploré sur la gravité de l'évolution de la maladie reste mal connue. Certains articles suggèrent qu'un déficit linguistique, en particulier lexical et sémantique, est associé à un pronostic défavorable ainsi qu'à une évolutivité plus rapide de la maladie (Boller 1991). Le ratio mesuré entre les performances verbales et les performances visuo-constructives serait un indicateur péjoratif du déclin cognitif des patients à leur prochaine visite, un score plus faible dans les tests neuropsychologiques non verbaux indiquant une progression plus rapide du déclin fonctionnel (Drachman 1990, Mortimer 1991). Dans les stades débutant de la maladie, les tests de mémoire verbale, de capacité de contrôle mental et des tâches attentionnelles permettraient d'identifier les patients à haut risque évolutif définis par une perte plus rapide sur le score du MMSE (Marra 2000). Enfin, la diminution des performances aux tests de fluence verbale, des fonctions attentionnelles et visuo-constructives est associée à l'apparition de troubles du comportement de type psychotique, comme les idées délirantes et les hallucinations (Paulsen 2000).

Dans une étude réalisée en collaboration avec 3 équipes américaines (Sarazin 2005), 252 patients atteints de maladie d'Alzheimer et suivis tous les 6 mois pendant 10 ans, dans le cadre d'une étude multicentrique, le risque d'entrée en dépendance était associé au niveau cognitif global initial mesuré à la

première visite. Plus précisément, nous avons observé que certains paramètres neuropsychologiques ont une valeur prédictive évolutive. Les scores initiaux d'orientation temporo-spatiale et de mémoire à court terme sont des facteurs prédictifs significatifs de risque de dépendance et d'équivalent institutionnel évaluant l'importance des aides au domicile. En revanche, les scores neuropsychologiques mesurant les performances de la mémoire à long terme, des activités visuo-constructives et du langage, ne sont pas des marqueurs significatifs d'entrée en dépendance ou d'équivalent institutionnel. Ainsi, en reflétant le degré d'atteinte corticale et de diffusion des lésions, des paramètres neuropsychologiques spécifiques permettent d'estimer le risque évolutif de la MA.

#### *2.6.4. Facteurs prédictifs des troubles comportementaux et psychologiques*

*Plusieurs études ont montré que les symptômes comportementaux et psychologiques sont associés à une progression plus rapide de la maladie et ont une valeur prédictive péjorative évolutive. La présence de symptômes d'allure psychotique est fortement et indépendamment corrélée à un déclin cognitif global mesuré par le MMS modifié plus rapide que celui mesuré chez les patients n'ayant pas de symptôme psychotique (Levy 1996). Parmi les troubles du comportement, les idées délirantes, les hallucinations et l'agressivité sont les signes les plus prédictifs de perte cognitive, de déficit fonctionnel et de perte d'autonomie (Mortimer 1992, Ster, 1997, Mega 1996, Lopez 1999). Le score total du MMSE modifié diminue en moyenne de 1,15 point supplémentaire tous les 6 mois chez les patients avec idées délirantes et/ou hallucinations (Stern 1994). Mc Shane et al (1997) ont montré que l'association entre déclin cognitif et symptômes psychotiques pouvait être, en fait, secondaire à la prescription de neuroleptiques. L'utilisation de neuroleptiques aggrave en effet le déficit cognitif. Le fait que la fréquence et la sévérité des troubles du comportement ne sont pas associées avec une évolution plus sévère du déficit fonctionnel conforte cette hypothèse.*

Les troubles du comportement sont associés à un risque plus important de placement en institution (Stern 1997, Steele 1997). Alors que l'apparition de ces symptômes contribue à une institutionnalisation prématurée, les mesures quantitatives plus spécifiques des idées délirantes, des hallucinations, de l'agressivité et le score total de la NPI (Neuro Psychiatrique Inventory) ne semblent pas être des facteurs de risque significatifs, les capacités des aidants à tolérer ces troubles du comportement réduisant fortement les placements en institution (Smith 2001).

#### **2.7. L'IRM cérébrale**

Le volume des formations hippocampiques est réduit de façon significative chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer (Salamon, 2004). Dans les formes modérées de la maladie, l'atrophie est d'environ 30 à 40% comparativement aux sujets témoins du même âge (Seab 1988, Kesslak 1991, Jack 1992). D'autres études ont montré que l'atrophie était précoce, puisqu'elle était détectable de façon significative chez des patients atteints de forme légère de la maladie (Lehéricy 1994, Frisoni 1996, 1997). L'atrophie temporale médiale est cependant retrouvée dans d'autres pathologies, comme la maladie de Parkinson, d'autant plus qu'elle est associée à une démence (Laakso 1996, Tam 2005), la démence à corps de Lewy (Barber 1999, Tam 2005) et les démences vasculaires (Laakso 96, Barber 2000), mais de façon moins marquée que dans la maladie d'Alzheimer. L'IRM représente donc un outil diagnostique potentiel dans la maladie d'Alzheimer.

Des études récentes suggèrent que ce sont les données du suivi longitudinal de la mesure de la progression de l'atrophie qui seraient les plus discriminantes au tout début de la maladie (Jack, 2004). Jack *et al.* ont montré sur un suivi de 1 à 5 ans que les patients qui débutaient une maladie d'Alzheimer ont un taux de progression de l'atrophie du cortex temporal interne (hippocampe et cortex entorhinal) plus important que les patients normaux ou stables cliniquement, et que cette évolution neuroradiologique était corrélée à l'évolution des scores de mémoire à long terme. Des résultats similaires avaient déjà été observés mais à un stade plus avancé de la maladie (Jack 1998, 2000). Cependant la valeur additionnelle du suivi IRM par rapport aux données du suivi clinique est inconnue et on sait qu'il existe, là aussi, des chevauchements possibles avec les sujets normaux (Raz, 2004).

#### **2.8. Neuropathologie**

C'est sur des critères histologiques neuropathologiques que la maladie d'Alzheimer a été définie et ce sont encore, à l'heure actuelle, les lésions histologiques qui permettent d'affirmer le diagnostic.



Les principales lésions neuropathologiques observées au cours de la maladie d'Alzheimer peuvent être schématiquement rangées sous trois rubriques : la pathologie neurofibrillaire qui est due à l'accumulation intracellulaire de protéine tau, les dépôts extracellulaires de peptide A $\beta$  (peptide beta amyloïde) et les pertes synaptiques ou neuronales. La plaque sénile, quant à elle, est une lésion composite comprenant à la fois un dépôt de peptide A $\beta$  (le cœur) et des lésions neurofibrillaires (la couronne) (Duyckaerts 2003).

Leur intrication et la chronologie de leur survenue restent un sujet de débat qui alimente toute la question du mécanisme physiopathologique de la maladie.

Pour beaucoup, le mécanisme central de la maladie repose sur la production et l'accumulation anormale de peptide A $\beta$  (Hardy 2002). C'est ce que désigne le terme de « cascade amyloïde ». Les arguments en faveur du rôle clé du peptide A $\beta$  reposent sur l'analyse des formes précoces familiales génétiques porteuses de mutation qui sont toutes associées à une augmentation de la production de peptide A $\beta$ . De plus, les patients trisomiques 21 (syndrome de Down), porteurs de 3 copies du gène du précurseur de l'amyloïde, développent des lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer à l'âge adulte. Enfin, les données des expérimentations animales montrent que chez les souris transgéniques, la surexpression de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) entraîne la formation de plaques neuritiques, similaires à ce qui est observé chez l'homme, s'accompagnant d'une diminution des performances mnésiques. In vitro, le peptide A $\beta$  est neurotoxique, provoquant la mort cellulaire. Le peptide A $\beta$  provient d'un précurseur protéique transmembranaire partiellement extracellulaire : l'APP (protéine précurseur de la protéine amyloïde). L'APP a deux voies cataboliques régies par l'action de protéases appelées secrétases : (1) une voie non amyloïdogène favorisée par l'action de l' $\alpha$ -secrétase qui libère un peptide non pathogène digéré ; (2) une voie catabolique amyloïdogène favorisée par l'action des beta secrétases puis des gamma secrétases qui finalement produit le peptide A $\beta$ .

Le rôle et la fonction de la protéine tau, protéine constituante des dégénérescences neuro-fibrillaires (DNF), commencent à être mieux établis. La protéine tau est une protéine associée aux microtubules, pièce de l'architecture cellulaire. Elle intervient donc dans la régulation et la stabilité du réseau de microtubules dans les neurones, en particulier dans les axones. La fonction des protéines tau est en partie régulée par leur état de phosphorylation. L'accumulation de protéine tau anormalement phosphorylée est responsable d'une interruption du flux ou transport axonal.

La topographie des dépôts de peptide A $\beta$  diffère de celle de la pathologie neurofibrillaire. Les dépôts amyloïdes ont, même dans les cas les moins sévères, une topographie diffuse et sont retrouvés dans toutes les régions du cortex cérébral. La pathologie neurofibrillaire, à l'inverse, se produit selon un ordre bien déterminé. Elle débute dans les aires entorhinale et transentorhinale situées sur la 5<sup>ème</sup> circonvolution temporale (gyrus parahippocampique), puis touche l'hippocampe, pour enfin atteindre l'isocortex (les aires associatives multimodales, puis les aires unimodales et enfin les aires sensorielles primaires). La topographie des DNF constitue donc un indice précis du stade évolutif de l'affection. Cette définition histologique a été formalisée par Braak et Braak qui définissent 6 stades (de I à VI) regroupés 2 par 2 (stades entorhinaux, limbiques et isocorticaux) (Braak 1991). La progression des aires touchées par les DNF témoigne d'une progression temporelle qui suit celle des signes cliniques. La corrélation du déficit cognitif avec les DNF est meilleure que celle observée avec le dépôt amyloïde.

Les critères neuropathologiques ont connu des modifications au gré de l'accroissement de nos connaissances. Les premiers critères diagnostiques de Khachaturian puis ceux dits du CERAD reposaient sur le nombre de plaques séniles dans diverses régions corticales. Ils ont été récemment revus sous l'égide du NIA-Reagan Institute en introduisant à la quantification des plaques séniles l'évaluation du stade des DNF selon les critères de Braak et Braak.

Enfin il semble à la vue des données de séries autopsiques que les lésions seraient rarement aussi pures. Les travaux de Jellinger (2005) par exemple montrent que parmi une cohorte de 1000 sujets déments autopsiés, si 83,7 % répondaient aux critères de maladie d'Alzheimer, seuls 41 % avaient une maladie d'Alzheimer « pure ». En effet, il était observé la présence de corps de Lewy chez 12 % d'entre eux et de lésions vasculaires associées chez 29 %.

Pour finir sur ce sujet, la description de la progression lésionnelle des DNF n'est peut être pas aussi systématique. En effet, des études récentes ont rapporté des formes dites frontales de la maladie d'Alzheimer, se caractérisant par une prépondérance des DNF dans les régions antérieures (Johnson

1999), ou encore des formes postérieures de la maladie se manifestant par un tableau clinique d'atrophie corticale postérieure et se caractérisant sur le plan neuropathologique par une prépondérance des DNF dans les régions postérieures.

L'étude neuropathologique est donc la clé de l'analyse finale des données recueillies dans la cohorte en assurant la confirmation du diagnostic de maladie d'Alzheimer ou d'autres démences et en précisant les particularités neuropathologiques.

### **3. OBJECTIFS de la RECHERCHE**

#### **3.1. Objectif principal**

L'objectif principal de ce projet est de constituer une collection unique de données standardisées, à la fois cliniques, biologiques, neuroradiologiques et génétiques dans le cadre d'un suivi longitudinal de patients atteints de maladie d'Alzheimer ou de syndromes apparentés et de sujets témoins ayant accepté le principe d'un prélèvement post-mortem. L'objectif principal est donc la constitution d'une collection tissulaire, particulière par l'existence d'un recueil standardisé d'informations en amont, concernant patients et témoins ce qui donne tout son intérêt au projet.

#### **3.2. Objectifs secondaires**

Cette base de données a pour but de documenter au mieux les caractéristiques de la maladie des patients suivis, ce qui permettra de répondre à des objectifs secondaires :

- *étudier les profils d'évolution de la maladie d'Alzheimer ou d'autres démences dont le diagnostic sera confirmé ultérieurement, en fonction d'un certain nombre de paramètres :*
  - cliniques : rôle des facteurs de risque vasculaire ; présence de signes extrapyramidaux ...
  - épidémiologiques : rôle du niveau culturel
  - neuropsychologiques : influence du profil neuropsychologique, du mode de présentation initiale, des troubles psycho-comportementaux
  - génétiques : influence de l'allèle 4 de l'apolipoprotéine ou d'autres marqueurs
  - thérapeutique : effet de l'immunothérapie sur les lésions cérébrales
  - influence des pratiques médicales de prise en charge.
- *déterminer la contribution diagnostique des principaux marqueurs de la maladie :*
  - marqueurs neuropsychologiques : syndrome amnésique hippocampique
  - marqueurs de neuroimagerie : atrophie de l'hippocampe, atrophie du volume cérébral global
  - marqueurs biologiques : concentration dans le LCR de la protéine tau et du peptide  $\beta$  amyloïde, en précisant la sensibilité et la spécificité de ces marqueurs en fonction du seuil de gravité de la maladie.
- *valider la pertinence des algorithmes diagnostiques*
- *déterminer les marqueurs (cliniques et biologiques) spécifiques de l'affection considérée ;*
- *mieux connaître les différentes formes cliniques de l'affection considérée par la réalisation d'analyses de corrélations entre les différents paramètres.*

### **4. PLAN EXPERIMENTAL**

Le projet repose sur l'inclusion et le suivi de patients et de sujets témoins, majeurs, ayant accepté le principe d'un prélèvement post-mortem dans le cadre d'un vaste réseau national des centres Experts participants.

#### **4.1. Population recrutée :**

##### **4.1.1. Critères d'inclusion**

- Patients ayant une affection neurologique avec troubles cognitifs et/ou comportementaux, liée à l'une des pathologies suivantes dont le diagnostic sera établi selon les critères habituels de diagnostic :
  - maladie d'Alzheimer (critères du NINCDS-ADRDA)
  - démences à corps de LEWY (critères de McKeith)
  - démences vasculaires (critères de l'AIREN) etc...
- Sujets témoins dont le bilan d'évaluation n'aura pas mis en évidence de troubles cognitifs significatifs pour l'âge et le niveau d'éducation.

Patients et témoins acceptent le principe :

- d'un suivi régulier
  - d'un prélèvement post-mortem : consentement éclairé du patient authentifié par signature de la personne de confiance si nécessaire.
- Il pourra s'agir de patients ambulatoires ou de patients institutionnalisés.
  - Les patients doivent avoir un aidant principal identifié, tout au moins au moment de l'inclusion.
  - L'âge minimal d'inclusion est de 18 ans révolus pour les patients pour permettre d'étudier les formes génétiques de la maladie d'Alzheimer et de 65 ans pour les sujets témoins,

#### 4.1.2. Critères de non inclusion

- refus du suivi médical
- changement d'organisation de vie programmé à court ou moyen terme rendant tout suivi impossible
- existence de problèmes physiques (ou culturels) susceptibles d'interférer avec la réalisation des tests (vue, audition, niveau culturel...).

## 4.2. Critères d'évaluation

### 4.2.1. Patients :

- Evaluations annuelles :

Epidémiologie :

statut social, professionnel et financier

état civil

mode et lieu de vie

aides financières et accompagnants

Echelles d'évaluation des activités courantes (intervention de l'aidant)

Echelle de Lawton

Echelle de Katz

Grille AGGIR

Echelles de dépendance

Qualité de vie réalisée avec l'accompagnant

Examen neurologique :

Système moteur

Troubles sphinctériens

Score de Haschinski révisé

Critères de Mc Keith

Evaluations comportementales :

Inventaire neuropsychiatrique : NPI

Inventaire apathie : IA

Echelle de dépression de Montgomery et Asberg : MADRS

Bilan neuropsychologique :

Bilan de base (comprenant efficacité globale, fonctions instrumentales et exécutives) auquel s'ajoutera l'évaluation spécifique aux pathologies diagnostiquées : Démence Latéro Frontale, Démence Frontale Temporelle, Démence Frontale Temporelle et Démence Sous Corticale

Biologie standard

Imagerie :

IRM (ou scanner si IRM contre indiquée)

Scintigraphie, PET

- Prélèvements biologiques ponctuels destinés à la recherche, réalisés au cours du suivi :

Prélèvements sanguins pour la recherche fondamentale

Prélèvement sanguin pour la recherche génétique

Prélèvements urinaires

Ponction lombaire, réalisée dans un contexte diagnostique et/ou clinique, une partie du LCR prélevé sera attribuée à la recherche. La ponction lombaire est un geste couramment pratiqué dans le domaine hospitalier. Lors de la ponction lombaire, l'aiguille peut parfois irriter momentanément les racines du nerf sciatique et entraîner une douleur transitoire dans une jambe. La PL peut provoquer, dans 2% des cas, des maux de tête et des nausées réversibles en quelques jours

Etude neuropathologique post mortem

#### 4.2.2. **Témoins**

Tout au long de l'étude, le suivi sera assuré selon la fréquence suivante :

- Consultation neurologique annuelle
- Evaluations cliniques, neuropsychologiques et en imagerie (IRM ou scanner si IRM contre-indiquée) tous les deux ans
- Epidémiologie et bilan biologique sanguin standard tous les quatre ans
- Etude neuropathologique post mortem

### 4.3. **Le réseau national**

#### 4.3.1. *Constitution du réseau*

La réussite de ce projet repose principalement sur 3 paramètres :

- le nombre de sujets recrutés
- l'expertise des centres recruteurs
- le risque de perdus de vue

Pour toutes ces raisons, nous avons choisi :

- de faire une unité multicentrique nationale
- d'inclure les centres mémoires de ressources et de recherches
- de proposer aux patients un suivi annuel neuropsychologique, clinique et neuroradiologique.

Le projet repose sur une étude multicentrique nationale incluant au départ six Centres de Mémoire de Ressource et de Recherche (CMRR). Il s'agit :

- du CHU de Bordeaux (Pellegrin), Pr Jean-François Dartigues et Dr Sophie Auriacombe
- du CHU de Marseille (Timone), Pr Michel Poncet et le Pr Mathieu Ceccaldi
- du CHU de Montpellier (Gui de Chaulliac), Pr Jacques Touchon et Dr Florence Portet
- du CHU de Nice (Pasteur), Pr Philippe Robert et Dr Michel Benoit
- du CHU, de Paris Pitié-Salpêtrière, Pr Bruno Dubois, Dr Marie Sarazin et Pr Marc Verny
- du CHU de Toulouse (Casselardit), Pr Bruno Vellas, Dr Michèle Puel, Dr Pierre-Jean Ousset

Deux CMRR ont été ouverts en 2009 lors de l'extension de l'étude, pour la constitution d'une cohorte de malades d'Alzheimer jeunes (COMAJ) :

- CHU de Lille (Roger Salengro), Pr Florence Pasquier
- CHU de Rouen (Charles Nicolle), Professeur Didier Hannequin

#### 4.3.2. *Modalités de recrutement*

Les centres partenaires se sont engagés à inclure 2 patients/mois et par centre. En ce qui concerne les sujets témoins, l'étude sera notamment proposée aux accompagnants et proches des patients ayant accepté d'y participer. Il est prévu une montée en puissance progressive, permise par :

- la mise à disposition d'un ARC par centre impliqué dans le recueil des données
- l'implication de l'association de l'Union Nationale des Associations France Alzheimer et des Associations Départementales
- l'augmentation progressive du nombre de patients recrutés par les CMRR
- l'augmentation du nombre de CMRR partenaires (2 nouveaux centres sont d'ores et déjà prévus en 2006).

Ainsi, il est prévu de recruter 140 patients en 2006, 290 patients en 2007 et 440 patients en 2008. Soit 870 patients qu'il est prévu de rentrer dans la base de données et de suivre sur une période de 10 ans. Nous souhaitons que ce chiffre soit maintenu en dépit des sorties d'étude, des perdus de vue ou des décès. Il faudra en conséquence prévoir de maintenir le recrutement de nouveaux patients en fonction de cet objectif.

#### 4.3.3. Recueil des données

Les données seront saisies dans chaque centre dans un cahier électronique mis au point par la Société Kappa Santé, localisé courant 2009 sur le site informatique de l'AP-HP.

Le recueil des données sera réalisé par chaque Centre selon un protocole d'examen standardisé, informatisé, commun et partagé. Ce dossier a été élaboré de façon collégiale par l'ensemble des centres participants à l'étude. Il renseignera les données cliniques, épidémiologiques, neurologiques, neuropsychologiques, biologiques, génétiques et de neuroimagerie.

L'ensemble de ces données sera colligé dans un premier temps dans un cahier papier spécifique et rapidement informatisé (voir annexe).

Parallèlement, un réseau de neuropathologistes a été mis en place pour assurer le prélèvement sur les patients et témoins décédés ayant signé l'autorisation de prélèvement post-mortem en vue d'un don pour la recherche médicale. Le prélèvement du cerveau est réalisé par un neuropathologiste dans le centre du CHU le plus proche, affilié au réseau constitué par le GIE NeuroCEB, après vérification des termes du consentement du donneur et interrogation du registre national des refus.

L'information sur le don du cerveau a été renforcée en cours de protocole par la remise au patient d'une brochure spécifique élaborée par la Fondation IFRAD qui soutient l'étude. Elle constitue un support pour une discussion entre le patient et ses proches, permettant une décision éclairée favorisant l'adhésion familiale, garante du respect in fine de la volonté du patient.

L'autorisation de prélèvement post mortem déposée au GIE NeuroCEB confirme et valide la volonté du participant à accéder au don du cerveau, parfois garantie par une personne de confiance. La façon dont le consentement est formulé modifie les conditions de l'autopsie : prélèvement limité au cerveau ou intéressant d'autres organes, permettant une recherche génétique ou l'interdisant, limité à l'étude de la maladie d'Alzheimer ou pouvant être utilisé dans la recherche sur d'autres affections neurodégénératives.

La moitié du cerveau (gauche ou droite suivant les résultats d'un tirage au sort) est plongée dans une solution de formaldéhyde (formol, 10 % de la solution du commerce). Le formol est utilisé pour fixer entre elles les molécules constitutives d'un tissu. Il garantit donc la préservation de la forme des cellules et permet l'analyse morphologique dans les meilleures conditions. Cette partie du prélèvement servira au diagnostic et aux recherches morphologiques (voir plus bas). L'autre moitié du cerveau est immédiatement conditionnée et congelée à  $-80^{\circ}\text{C}$ . Les prélèvements de régions sélectionnées du cerveau (dans tous les cas: aires motrice et visuelle primaires, aires associatives uni- et multimodales, hippocampe et aires limbiques, thalamus, striatum, noyaux cholinergiques de la base du cerveau, tronc cérébral et cervelet) sont directement disposés, après étiquetage indirectement nominatif (voir plus loin), dans un congélateur à  $-80^{\circ}\text{C}$  ou sont, avant étiquetage, montés sur une platine qui permettra de les couper à froid, et ensuite amenées le plus rapidement possible à  $-80^{\circ}\text{C}$  par l'immersion dans l'isopentane refroidi par l'azote liquide. Ce conditionnement permet de garder une certaine intégrité morphologique aux prélèvements, certes moins bonne que celle assurée par la fixation mais la congélation a, sur la fixation, l'avantage de laisser l'échantillon accessible, ou plus accessible, à l'étude biochimique ou moléculaire. Un Western blot destiné à écarter le diagnostic de maladie de Creutzfeldt-Jakob est réalisé avant de confier les prélèvements.

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable peut être porté sur les données cliniques ; il ne peut être qualifié de certain qu'après l'analyse neuropathologique. Les prélèvements fixés au formaldéhyde sont utilisés dans ce but ; ils sont colorés par les méthodes standard comme l'hématéine-éosine mais aussi par l'immunohistochimie – une technique qui permet de mettre en évidence les protéines anormalement accumulées dans la maladie d'Alzheimer (peptide A $\beta$  et protéine tau). Les procédures diagnostiques sont

nominatives. Leurs résultats sont transmis à l'adresse du médecin, choisi par le patient et inscrit sur la feuille de consentement. Le médecin traitant est l'interlocuteur privilégié des proches.

Les prélèvements destinés à la recherche comportent un ensemble commun (que nous avons énuméré plus haut), modifié par les projets prospectifs planifiés sur plusieurs années. Les prélèvements sont recensés dans un « catalogue » anonyme dont les grandes lignes sont accessibles aux chercheurs qui souhaitent réaliser un projet de recherche sur la maladie.

Le chercheur formule ses souhaits et écrit son projet ; ces informations sont analysées par deux experts scientifiques du conseil d'attribution de la banque, au besoin détaillées et discutées avec les autres membres. Ces démarches visent à éliminer les projets de recherche qui ne seraient pas en adéquation avec les données actuelles de la science ou auraient des visées commerciales. Elles permettent de s'assurer que les études entreprises sont en conformité avec les souhaits du patient. Les prélèvements sont confiés aux chercheurs de façon anonyme : ils sont en réalité indirectement nominatifs, puisque le médecin responsable de la Banque Tissulaire peut retrouver l'identité et assurer le suivi du prélèvement en cas de nécessité (découverte, par exemple, d'une maladie transmissible au chercheur, ou à déclaration obligatoire). Les chercheurs s'engagent à suivre strictement le protocole annoncé dans le projet et à ne pas distribuer à d'autres groupes les prélèvements qui leur ont été confiés. Les reliquats sont rendus à la Banque Tissulaire ou incinérés s'ils sont de trop petite taille pour être encore utiles. Les résultats des recherches qui n'ont de valeur que statistique ne sont pas transmis de façon nominative aux proches, qui ont, en revanche, accès au bilan annuel des études entreprises et des articles scientifiques publiés. La découverte inopinée d'une donnée d'intérêt diagnostique ou thérapeutique pour la famille est transmise au médecin traitant.

Les données collectées seront centralisées au CNIR-MA (Centre National d'Information et de Recherche de la maladie d'Alzheimer), localisé à proximité du Centre de Ressources Biologiques où seront transférés les prélèvements post-mortem.

#### Lieu de conservation

Tous les échantillons biologiques, à l'exception des échantillons histologiques à visée diagnostique seront conservés dans les CRB (Centre de Ressources Biologiques) du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, des CHU de Lille et Rouen. Les échantillons histologiques à visée diagnostique seront conservés dans les laboratoires de neuropathologie.

#### Modalités de conservation

L'ADN, le sang, le LCR et les urines seront conservés à - 80°C. Un héli-cerveau, au hasard gauche ou droit, sera conditionné pour une conservation à - 80°C. L'autre hémisphère sera destiné au diagnostic et à l'étude morphologique ; il sera fixé, et les échantillons inclus, selon les méthodes classiques de l'anatomie pathologique (formaldéhyde, déshydratation, inclusion en paraffine).

#### Durée de conservation

Les échantillons d'ADN seront anonymisés et associés à un diagnostic neuropathologique et à une échelle d'évaluation clinique (eux aussi anonymes). Ils pourront ainsi être utilisés lors de projets scientifiques ultérieurs, qui feront l'objet d'une demande d'amendement au protocole.

Le sang, le LCR et les urines seront conservés pour la durée de l'étude. Les reliquats éventuels pourront faire l'objet de projets de recherches, sous condition de nouveaux amendements au protocole ; dans le cas contraire ils seront détruits.

Les prélèvements cérébraux congelés seront anonymisés et pourront être cédés aux équipes de recherche dont le projet aura été agréé par le conseil scientifique du CRB de l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière.

Les prélèvements morphologiques (blocs, lames, échantillons fixés) seront gardés de façon indéfinie selon la réglementation appliquée dans les services d'anatomie pathologique pour les échantillons provenant de patients atteints de maladie neurologique. Ces échantillons sont nominatifs mais leur examen est évidemment couvert par le secret médical.

## 5. COHORTE DE PATIENTS JEUNES ATTEINTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER : spécificités

### 5.1. Synopsis

Intitulé de la cohorte	<b>COMAJ : Cohorte Malades Alzheimer Jeunes</b>
Investigateur principal	Professeur Bruno DUBOIS Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer – Bâtiment François Lhermitte Hôpital de la Salpêtrière – 47 Bd de l'Hôpital 75013 Paris ☎ 01 42 16 75 02 - 📠 01 42 16 75 04
Centre Coordinateur	Centre National de Référence pour les malades Alzheimer jeunes Ce centre est constitué des sites de Lille, Rouen et Paris La Salpêtrière dont les responsables sont aussi les coordinateurs de ce projet de cohorte : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Professeur Bruno Dubois pour Paris La Salpêtrière</li> <li>• Professeur Didier Hannequin pour Rouen</li> <li>• Professeur Florence Pasquier pour Lille</li> </ul>
Nombre de patients	Il est prévu de recruter 600 patients sur 5 ans
Critères inclusion	Patients âgés ayant <ul style="list-style-type: none"> <li>- une Maladie d'Alzheimer possible ou probable ayant débuté avant 60 ans</li> <li>- un aidant identifié</li> <li>- signé le consentement</li> </ul>
Critères de non inclusion	Suivi impossible
Objectif principal	Caractérisation multimodale de la maladie d'Alzheimer du sujet jeune par la constitution <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'une banque de données standardisées (cliniques, biologiques, neuroradiologiques génétiques et médico-sociaux) par un suivi longitudinal de malades d'Alzheimer jeunes</li> <li>- d'une banque tissulaire (prélèvements post-mortem).</li> </ul>
Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Caractérisation des altérations génétiques impliquées</li> <li>- Détermination de marqueurs biologiques spécifiques</li> <li>- Etude des profils d'évolution et de confirmation diagnostique au travers des paramètres cliniques, épidémiologiques, neuropsychologiques, génétiques, thérapeutiques et influences des pratiques médicales de prise en charge.</li> <li>- Validation de la pertinence des algorithmes diagnostiques</li> <li>- Connaissance des différentes formes cliniques</li> <li>- Connaissances des modalités de prise en charge et répercussions médico-sociales</li> </ul>
Méthodologie	<p><u>Visite d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Détermination de l'éligibilité du patient</li> <li>- Evaluations <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Examen neurologique</li> <li>➤ Evaluation comportementale</li> <li>➤ Evaluation neuropsychologique standardisé</li> <li>➤ Génétique à visée diagnostique et établissement de la généalogie</li> <li>➤ Biologie standard</li> <li>➤ Imagerie IRM recueil standardisé</li> <li>➤ LCR : profil A<math>\beta</math> et tau</li> <li>➤ Médico-sociale (recueil d'informations médico-sociales spécifiques à ces patients ajouté à l'ensemble des données acquises dans le cadre de l'étude initiale globale)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Extension familiale :</u> Evaluation et inclusion d'apparentés (atteints ou non) nécessaires dans certaines familles</p> <p><u>Biologie et imagerie spécifiques au protocole</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Lignées lymphoblastoïdes, ARN</li> <li>➤ LCR et plasma congelé</li> <li>➤ Imagerie, IRM de contrôle</li> </ul> <p><u>Visites de suivi pour les patients :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <u>Visite annuelle :</u> clinique et neuropsychologie</li> <li>➤ <u>Visite semestrielle :</u> clinique et médico-sociale</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Prélèvement post mortem</u></li> </ul> <p>Souhaitable mais refus ne constituant pas un critère de non inclusion.</p>

## 5.2. Contexte

En France, la prévalence de la maladie d'Alzheimer de survenue précoce est mal connue. Selon les données fournies par l'Assurance maladie, environ 8 000 personnes de moins de 60 ans sont reconnues en « affection de longue durée » (ALD) pour maladie d'Alzheimer. Parmi ces patients, seule une faible proportion (1 à 2 % des maladies d'Alzheimer au total) est atteinte de formes mono-géniques familiales avec un mode de transmission autosomique dominante (Guyant-Maréchal et al., 2009).

En dehors de ces formes bien particulières, l'âge de survenue de cette maladie ne constitue pas un critère permettant de définir une entité nosologique spécifique. Toutefois, des problématiques spécifiques de la maladie d'Alzheimer chez des personnes jeunes peuvent être identifiées :

- Deux fois sur trois, la maladie d'Alzheimer à début précoce est diagnostiquée tardivement. Les signes qui apparaissent au début de la maladie, souvent insidieux, ne sont pas toujours reconnus ou pris à tort pour des manifestations de nature psychiatrique, faute d'outils de diagnostic adaptés à la pratique des professionnels de première ligne (médecins généralistes, médecins du travail...).
- La maladie, lorsqu'elle survient précocement touche des sujets généralement en bonne santé par ailleurs. Il y a rarement, dans ce cas, la comorbidité observée chez la personne âgée (7 maladies en moyenne à partir de 80 ans). Il en résulte que l'observation de ces formes jeunes est essentielle à la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie et des corrélations 'lésions-symptômes' sans que cette analyse soit entravée par la présence de lésions cérébrales liées à l'âge par l'influence de la iatrogénie ou des facteurs de risque cardio-vasculaire. Par ailleurs, les patients jeunes sont des candidats de choix pour des essais thérapeutiques : ils sont généralement volontaires, l'entourage est mobilisé et ils ont peu ou pas de critères de non inclusion liés à la comorbidité ou à la iatrogénie.
- La maladie est responsable de difficultés majeures dans le travail et dans la vie familiale, s'aggravant progressivement et entraînant de lourdes conséquences, en l'absence de prise en charge adaptée et précoce. Dans ce contexte, le sentiment de désespoir et d'isolement social des personnes atteintes et des proches est particulièrement aigu et nécessite un accompagnement particulier prenant en compte les perturbations de la dynamique familiale.
- A un stade tardif de l'évolution, les patients ayant une perte d'autonomie ne permettant plus le maintien à domicile ne peuvent pas être admis dans des structures habituelles de soins et les unités médicalisées dédiées font défaut pour cette population de patients encore jeunes.

L'amélioration du repérage rapide des personnes atteintes constitue un enjeu essentiel pour réduire l'errance diagnostique (Hannequin et al., 2009) et limiter l'évolution de la maladie et ses conséquences sur la vie sociale des malades et des aidants. L'accès le plus rapide aux thérapeutiques innovantes, la mise en place de structures spécifiques de réhabilitation cognitivo-comportementale et d'unités d'accueil et de répit constituent des priorités essentielles pour l'amélioration de la prise en charge des malades.

## 5.3. Mesures

Compte tenu de ces éléments spécifiques, un *Centre National de Référence pour les malades d'Alzheimer jeunes* (Lille / Paris / Rouen) a été labellisé au sein des Centres Mémoire de Ressources et de Recherche. (JO du 04/03/09, Arrêté du 17/02/09)

Les objectifs de ce centre visent, entre autres, le soin, la prise en charge médico-sociale et la recherche.

Notamment, il est souhaité que soit créé une cohorte de malades jeunes permettant de mieux identifier, les mécanismes génétiques, métaboliques, thérapeutiques, en lien avec les équipes nationales et internationales existantes travaillant sur la même thématique ou des thématiques proches (maladies rares, neurosciences...), et d'envisager des pistes thérapeutiques innovantes.

La constitution à but de recherche clinique d'une cohorte de malades d'Alzheimer jeunes s'inscrit dans le volet recherche du centre, visant des percées scientifiques majeures.

En l'annexant à l'« étude longitudinale multimodale et corrélations avec les données neuropathologiques dans les maladies neurologiques avec troubles cognitifs », cette cohorte élargira son potentiel de recrutement, bénéficiant des compétences d'autres Centres Mémoire de Ressources et de Recherche et des dispositifs propres à l'étude en place.



## 6. NATURE DU SUIVI DES DIFFERENTES COHORTES

Cf : Tableaux ci-dessous et cahier d'observation en annexe 1.

6.1. RECAPITULATIF du suivi PATIENT MULTI-MA		A l'Inclusion	Tous les 6 mois	Tous les ans
Règlementaire	Lecture Notice Information	X		
	Obtention du Consentement	X		
Epidémiologie	1. Partie A	X		
	2. Partie B	X		X
	2.1. Mode de vie	X		X
	2.2. Aidants et services	X		X
	2.3. activité, incapacité, dépendance	X		X
	2.3.1. Troubles sensoriels	X		X
	2.3.2. Echelle de Lawton	X		X
	2.3.3. Echelle de Katz	X		X
	2.3.4. Echelle de dépendance	X		X
	2.3.5. Grille A.G.G.I.R.	X		X
	2.3.6. Equivalence institutionnelle	X		X
2.3.7. Qualité de vie / accompagnant	X		X	
2.3.8. Qualité de vie / patient	X		X	
Examen Neurologique	Système moteur	X	X	X
	Troubles sphinctériens	X	X	X
	Score de Hachinski Révisé	X	X	X
	Critères de Mc Keith	X	X	X
Evaluation comportementale	NPI	X		X
	IA	X		X
	MADRS	X		X
Evaluation neuro-psychologique	Batterie minimale	X		X
	<i>et selon le diagnostic :</i>			
	+ Batterie DLFT + APP	X		X
	+ Batterie DSC	X		X
	+ Batterie ACP	X		X
Bilan biologique standard	N.F.S.	X		X
	V.S.	X		X
	Ionogramme	X		X
	Glycémie	X		X
	Créatinémie	X		X
	T4 - TSH	X		X
	TPHA - VDRL	X		X
	Folates - Vitamine B12	X		X
	+ selon contexte clinique (cf/bilan bio CRF)	X		X
	Génétique	Prélèvement sanguin pour la recherche	A distance de l'inclusion si consentement	
Ponction lombaire	Bilan standard + Prélèvement de recherche	Au cours du suivi si consentement		
Urines <small>MA uniquement</small>	Dosage sur échantillon urinaire (1 <sup>er</sup> jet)	X		X
Imagerie	IRM ou Scanner	X		
	Scintigraphie / PET selon contexte clinique			X
Recherche	Prélèvements sanguins	X		
Traitements		X	X	X

6.3. RECAPITULATIF du SUIVI PATIENT COMAJ		A l'inclusion* ou à distance	Tous les 6 ms	Tous les ans
<b>Règlementaire</b>	Lecture Notice Information	X*		
	Obtention du Consentement	X*		
<b>Diagnostic</b> <b>Suivi</b> <b>Recherche</b>	<b>1. Informations patient</b>			
	Données générales	X*		X
	Antécédents personnels	X*		X
	Traitements antérieurs	X*		X
	<b>2. Informations familiales</b>			
	Antécédents	X*		
	Généalogie	X		
	<b>3. Histoire de la maladie</b>	X*		
	<b>4. Examens complémentaires</b>			
	Biologie sanguine	X		X
	Imagerie	X		X
	LCR	X		-
	Génétique	X		-
	<b>5. Diagnostic MA selon</b>			
	NINCDS-ADRDA	X*		
	Critères 2007	X*		
	Critères MAJ	X*		
	<b>6. Examen clinique et neurologique</b>	X*	X	X
	<b>7. Evaluations neuropsychologiques et comportementales</b>			
	Echelles globales	X*	X	X
	Praxies	X*	X	X
	Mémoire	X*	X	X
	Fonctions exécutives	X*	X	X
	Langage	X*	X	X
	Orthophonie	X*	X	X
	Comportement	X*	X	X
	Vie Quotidienne	X*	X	X
Retentissement	X*	X	X	
<b>8. Traitements</b>	X	X	X	
<b>9. Evolution - Discussion diagnostique</b>				
Atypies	X	X	X	
Diagnostics possibles	X	X	X	
Causes rares	X		-	
<b>10. Examens 'recherche'</b>				
IRM	X		X	
Marqueurs LCR	X		-	
Marqueurs sériques	X		-	
TEMP / TEP	X		-	
Biologie moléculaire	X		-	
Autorisation prélèvement post-mortem	X		-	
<b>Données médico-sociales</b>	Informations patient	X	X	X
	Aides, prises en charge, consultations,	X	X	X
	Hospitalisations	X	X	X
	Statut professionnel	X	X	X
	Mode de vie	X	X	X
	Situations à risque	X	X	X
	Protection	X	X	X
	Conséquences	X	X	X
Propositions d'aides	X	X	X	

6.2. RECAPITULATIF du suivi TEMOIN MULTI-MA		A l'inclusion	Tous les 2 ans	Tous les 4 ans
<b>Règlementaire</b>	Lecture Notice Information Obtention du Consentement	X X		
<b>Epidémiologie</b>	3. Partie A 4. Partie B 4.1. Mode de vie 4.2. Aidants et services 4.3. activité, incapacité, dépendance 4.3.1. Troubles sensoriels 4.3.2. Echelle de Lawton 4.3.3. Echelle de Katz 4.3.4. Echelle de dépendance 4.3.5. Grille A.G.G.I.R. 4.3.6. Equivalence institutionnelle 4.3.7. Qualité de vie / accompagnant 4.3.8. Qualité de vie / patient	X X		X  ou ponctuel si changement significatif
<b>Examen Neurologique</b>	Système moteur Troubles sphinctériens Score de Hachinski Révisé Critères de Mc Keith	X X X X	X X X X	
<b>Evaluation comportementale</b>	NPI IA MADRS		X	
<b>Evaluation neuro-psychologique</b>	Batterie minimale	X	X	
<b>Bilan biologique standard</b>	N.F.S. V.S. Ionogramme Glycémie Créatinémie T4 – TSH TPHA - VDRL Folates - Vitamine B12	X X X X X X X X X		X
<b>Imagerie</b>	IRM ou Scanner	X	X	

## **7. BASE DE DONNEES : Constitution et exploitation**

Les données sont informatisées sous forme de cahier électronique et stockées sur le site informatique protégé de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

### *Analyses statistiques prévues :*

Les données cliniques, épidémiologiques, génétiques et neuropsychologiques seront décrites.

Afin de déterminer la contribution diagnostique des principaux marqueurs neuropsychologiques, biologiques et marqueurs de neuroimagerie, la sensibilité et spécificité des différents marqueurs seront calculées en fonction des différents stades de gravité de la maladie.

Moyennes et écart type des scores aux différentes échelles et tests neuropsychologiques seront évalués à chaque temps d'évaluation. L'évolution des scores sera étudiée. Un modèle linéaire mixte permettant de prendre en compte les données répétées dans le temps (corrélations des données pour un même sujet) aura pour but d'étudier l'évolution de ces scores dans le temps.

L'effet des différentes pratiques médicales de prise en charge sera corrélé à l'évolution de la maladie (selon différents seuils de gravité de la maladie).

La concordance entre le diagnostic du patient et le résultat post-mortem sera calculée. La contribution diagnostique des différents marqueurs sera vérifiée.

Des analyses de corrélations entre les différents paramètres seront faites afin de déterminer les différentes formes cliniques de l'affection. Pour cela des méthodes exploratoires seront utilisées : analyse en composante principale ou multiple, classification ascendante hiérarchique et analyse discriminante.

### **7.1. Utilisation des données antérieures au consentement de participation à l'étude**

La participation à l'étude implique le don post-mortem du cerveau. Cette décision nécessite, d'une part qu'un réel climat de confiance se soit établi entre le patient et le médecin grâce à des entretiens répétés et, d'autre part, l'adhésion de l'entourage du patient. Compte tenu du rythme des consultations (1 à 2 par an), ce processus exige un délai pouvant être très long, durant lequel le patient est suivi et bénéficie d'analyses et de tests d'évaluations. Ces données essentielles seront exploitées pour la recherche si le patient consent par la suite à participer à l'étude.

## **8. ASPECTS LEGAUX ET ETHIQUES**

### **8.1. Soumission au CPP**

L'investigateur coordonnateur de la recherche soumettra au Comité Consultatif de Protection des Personnes en Recherche Biomédicale de la Pitié-Salpêtrière ce protocole en accord avec l'article L.1123-6 du code de la santé publique, lorsqu'il aura reçu l'avis favorable du promoteur (avec l'attestation d'assurance et la quittance de droit fixe). L'avis de ce Comité Consultatif sera notifié dans la lettre d'intention adressée au Ministère par le promoteur avant le démarrage de la recherche.

### **8.2. Amendements au protocole de la recherche**

Tout amendement au protocole de la recherche devra être notifié par l'investigateur coordonnateur au CPP s'il entraîne des modifications substantielles, c'est-à-dire si les modifications prévues sont susceptibles, d'une manière ou d'une autre de modifier les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale (modification d'un critère d'inclusion, prolongation d'une durée d'inclusion, participation de nouveaux investigateurs...)

De même, un avis devra être demandé au CPP si surviennent des effets indésirables graves inattendus en cours de recherche.

### **8.3. Consentement**

Après information, l'investigateur fera signer un consentement à tout sujet acceptant de participer à la recherche.

## 9. ETUDE ANCILLAIRE :

### 9.1. Validation du taux urinaire des sulfatides comme marqueurs de la maladie d'Alzheimer ?

#### 9.1.1. **Objectif et résumé des résultats obtenus**

Nous avons pour objectif de mettre en évidence un marqueur biologique précoce et fiable de la maladie d'Alzheimer à son début et permettant d'apprécier son degré d'évolutivité. Nos recherches sur des prélèvements cérébraux de maladie d'Alzheimer dans deux régions différentes du cerveau (lobe frontal : aire 10 de Brodman et lobe temporal) nous ont permis de montrer une diminution des sulfatides cérébraux de l'ordre de 30% dans le lobe frontal et 15% dans le lobe temporal. La présence de sulfatides dans les urines, que nous avons mise en évidence, pourrait traduire cette baisse des sulfatides cérébraux. Elle pourrait correspondre au marqueur biologique que nous recherchons, d'autant que des résultats préliminaires indiquent qu'il n'y a pas de sulfatidurie chez les témoins âgés.

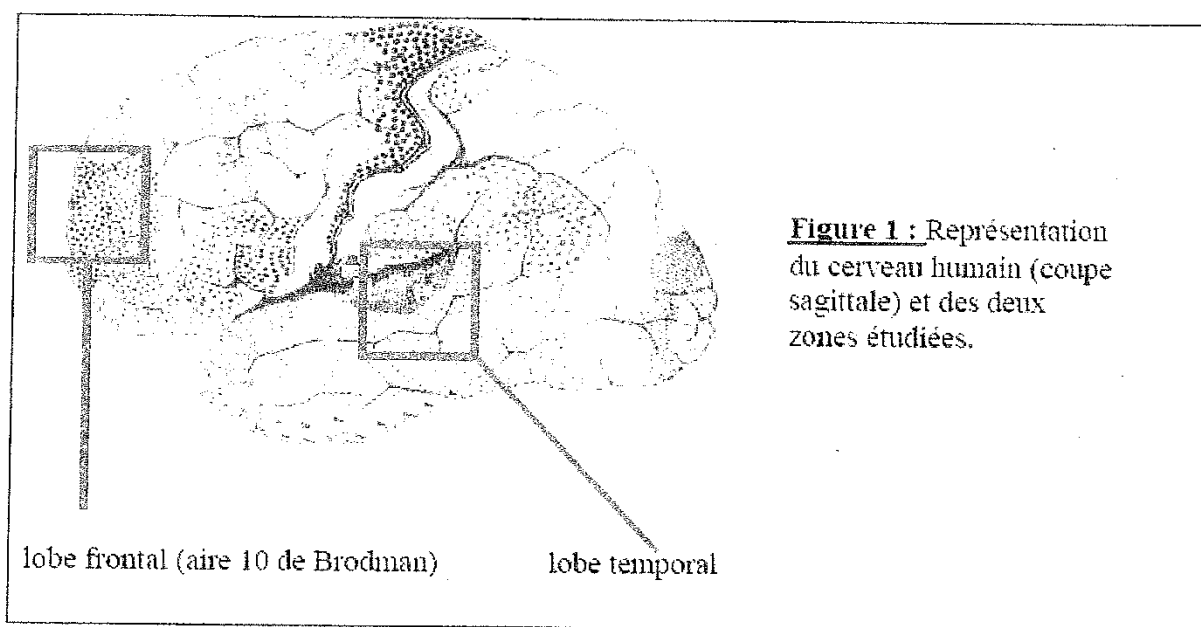
#### 9.1.2. **Résultats 2005**

##### • Etudes des prélèvements cérébraux

*Collaboration : Pr Jean-Jacques Hauw, Dr Daniel Seilhean et Dr Véronique Sazdovitch, laboratoire de Neuropathologie R. Escourolle (Paris).*

Nous avons caractérisé et quantifié les sulfatides cérébraux de patients Alzheimer et de contrôles, dans deux zones différentes du cerveau (Figure 1) :

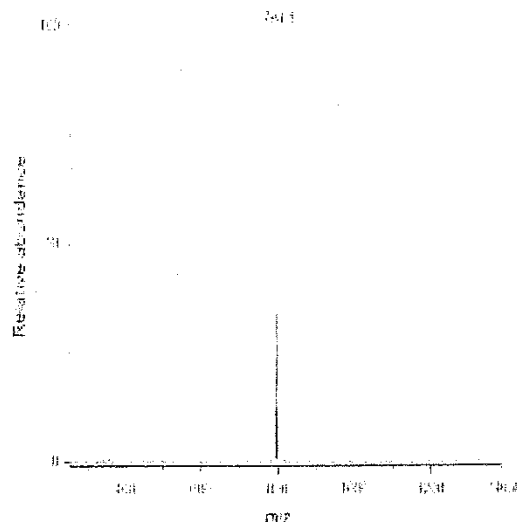
- Le lobe Frontal (aire 10 de Brodman)
- Le lobe Temporal



Pour ce faire nous avons incorporé dès le stade d'extraction des lipides un sulfatide standard non physiologique.

##### 9.1.2.1. Synthèse du standard interne sulfatide (C17 :0,d18 :0)

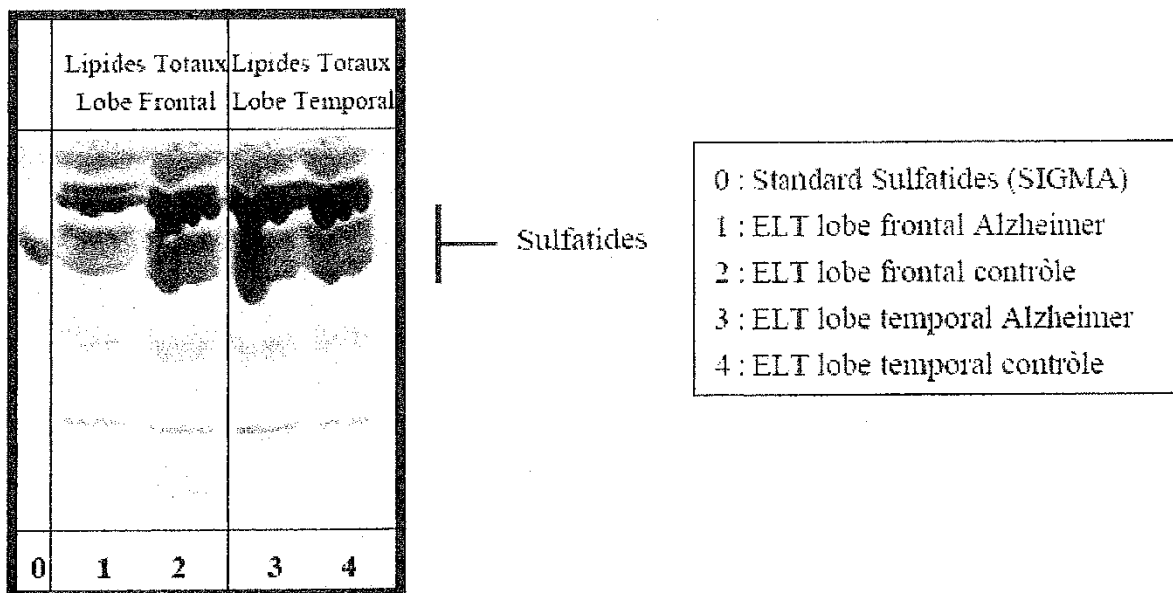
Le standard sulfatide est préparé à partir de lysosulfatide (sulfatide sans acide gras : sphingosine-galactose sulfate). Un acide gras à 17 carbones sans insaturation est greffé sur ce composé (C17 :0). Une hydrogénation catalytique est effectuée afin de n'obtenir qu'une seule base sphingoïde saturée. La masse du sulfatide ainsi synthétisé est représentée ci-dessous (m/z 794,8).



**Figure 2 :** Spectre MS du sulfatide synthétique par électronébulisation couplée à un piège à ions en mode négatif.

#### 9.1.2.2. Extraction des lipides totaux à partir de 1 gramme d'échantillon

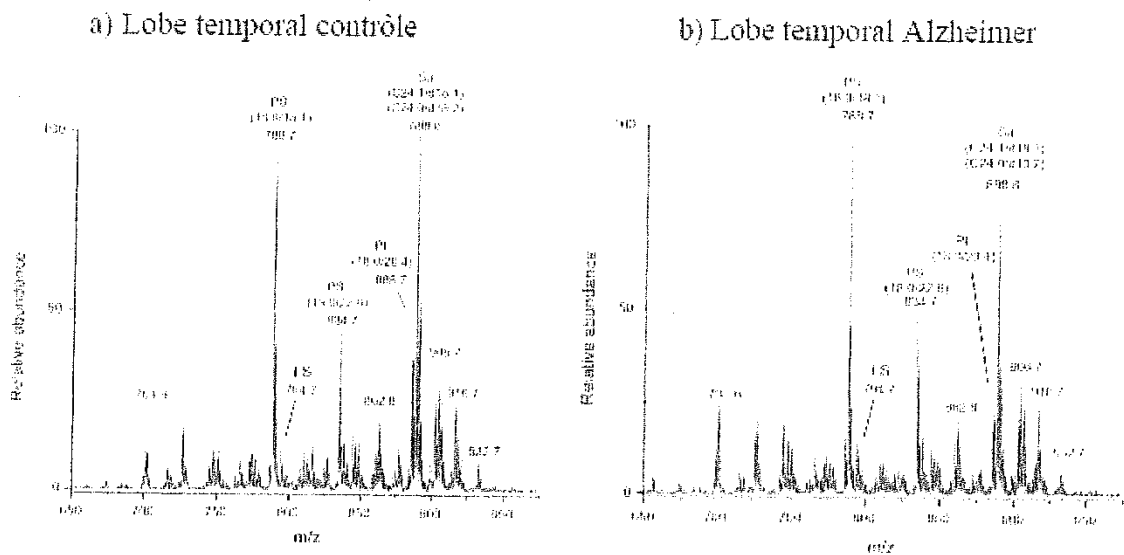
Les échantillons de cerveau (substance grise) sont broyés dans un volume de solvant : chloroforme/méthanol 2/1 (v/v). Le broyat est filtré puis lavé en présence d'une solution de KCl 0,88% (lavage de Folch modifié en 2005). La phase inférieure contenant l'extrait lipidique total (ELT) est évaporée puis déposée sur une plaque de chromatographie sur couche mince (CCM).



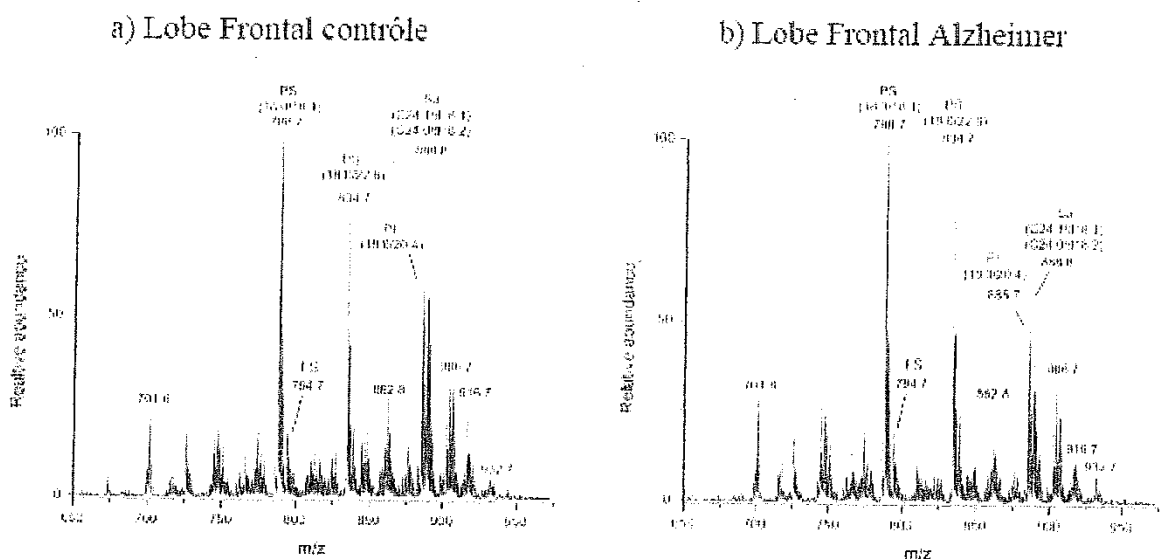
**Figure 3 :** Chromatographie sur couche mince représentant les lipides totaux extraits à partir d'échantillons de cerveau. Solvant de migration : chloroforme/méthanol/CaCl<sub>2</sub> (60/35/08), (v/v/v). Les lipides sont mis en évidence par pulvérisation d'un révélateur des sucres (alpha naphthol)

#### 9.1.2.3. Analyse des sulfatides par spectrométrie de masse :

Le standard interne (1mg/ml dans chloroforme/méthanol 2/1) a été ajouté aux échantillons avant l'extraction lipidique (20ml de chloroforme/méthanol 2/1 par gramme de cerveau). L'étude quantitative est effectuée à partir de 50µl d'ELT (2,5mg de poids frais de cerveau) évaporé puis repris par du méthanol (50µl). L'ELT est ensuite dilué au 1/100<sup>ème</sup> pour l'injection directe dans l'appareil.



**Figure 4 :** Spectre MS, en mode négatif, contrôle (a) et Alzheimer (b) des sulfatides présents dans le lobe temporal du cerveau. Le standard interne est visible (I. S.  $m/z$  794.7), et permet la quantification des isoformes les plus abondantes de sulfatides.



**Figure 5 :** Spectre MS, en mode négatif, contrôle (a) et Alzheimer (b) des sulfatides présents dans le lobe frontal du cerveau. Le standard interne est visible (I. S.  $m/z$  794.7), et permet la quantification des isoformes les plus abondantes de sulfatides.

Cette technique nous a permis de quantifier les sulfatides cérébraux dans les deux lobes étudiés. Dans le lobe temporal, les sulfatides représentent  $1,36\mu\text{g}/1\text{mg}$  de poids frais de cerveau chez le contrôle tandis qu'ils ne représentent que  $1,17\mu\text{g}/1\text{mg}$  de poids frais de cerveau chez le patient Alzheimer. Il y a donc une diminution de 15% des sulfatides cérébraux chez l'Alzheimer. Dans le lobe frontal, les sulfatides cérébraux représentent  $1,00\mu\text{g}/1\text{mg}$  de poids frais de cerveau chez le contrôle tandis qu'ils ne représentent que  $0,72\mu\text{g}/1\text{mg}$  de poids frais de cerveau chez l'Alzheimer, soit une diminution de 30% des sulfatides cérébraux. Ces études ont été menées sur des cerveaux Alzheimer très avancés mais nous n'avons pas encore étudié suffisamment d'échantillons pour permettre une étude statistique. Il nous reste à étudier les autres échantillons à des stades différents de la maladie pour pouvoir mettre en évidence une relation entre la quantité de sulfatides et le stade de la maladie.

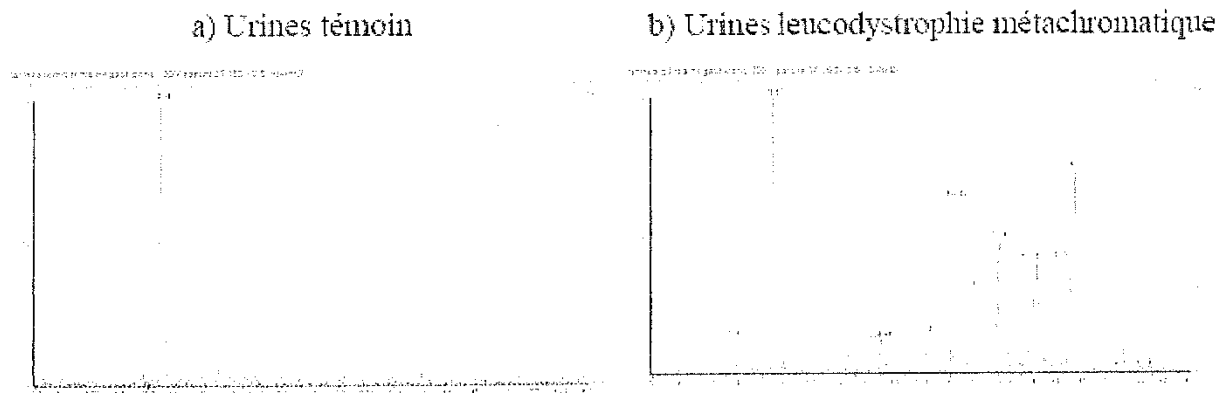
- Recherche d'un marqueur biologique dans les urines : Sulfatidurie

*Collaboration : Pr Bruno Dubois et Dr Marie Sarazin (centre de neuropsychologie du langage), Pr Marc Verny (service de gériatrie), Hôpital de la Salpêtrière, Paris*

*Dans le programme prévu, nous faisons l'hypothèse que la diminution importante des sulfatides cérébraux, pouvait entraîner une sulfatidurie et que la présence de sulfatides dans les urines, pouvait être un marqueur précoce de la dégénérescence cérébrale observée dans la maladie d'Alzheimer. Les premiers résultats obtenus avec la collaboration du centre de neuropsychologie (UNC) dirigé par le Pr Dubois sont très en faveur de cette hypothèse. Sur 30 patients, 9 sulfatiduries étaient positives par CCM (présenté en 2004).*

La technique d'analyse des sulfatides urinaires a été mise au point par spectrométrie de masse cette année. Les résultats sont très encourageants. Ils montrent que chez un contrôle âgé, les sulfatides sont totalement absents des urines tandis que l'on peut les quantifier chez un malade atteint de maladie neurodégénérative ou de leucodystrophie métachromatique LMC (maladie dégénérative de la substance blanche d'origine génétique qui entraîne une sulfatidurie) **Figure:6**.

D'autres essais ont été effectués sur des patients de la consultation du Dr Marie Sarazin, mais les urines n'étaient pas de première miction du matin. Les résultats ont montrés une faible positivité en CCM à confirmer par spectrométrie de masse. D'autres patients sont en attente en collaboration avec les Prs Bruno Dubois et Marc Verny (service de gériatrie de la Salpêtrière).



**Figure 6 :** Spectres MS d'ions précurseurs ( $m/z$  97) sur des urines contrôles (a) et urines de patients LMC. On peut voir le standard interne sulfatide ( $m/z$  794,5). Il n'y a pas de sulfatides présents chez le contrôle. De nombreuses isoformes de sulfatides sont présentent dans les urines LMC.

### 9.1.3. Suite du programme de recherche

*Nous continuerons la recherche de sulfatiduries chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans le but :*

- *de valider un possible marqueur de la maladie.*
- *de confirmer des résultats préliminaires extrêmement encourageants.*
- *de tester l'hypothèse d'une relation entre présence de sulfatides dans les urines et stades précoces de la maladie d'Alzheimer.*
- *de mettre en évidence et de quantifier les sulfatides urinaires par spectrométrie de masse en fonction du degré d'évolutivité de la maladie (MMS).*

*L'étude quantitative s'effectue à l'aide d'un standard interne sulfatide synthétique.*

- *Nous rechercherons si l'on peut corréler les modifications biochimiques cérébrales observées, avec les stades neuropathologiques (stades de Brack) et cognitifs de la maladie d'Alzheimer à travers d'autres prélèvements cérébraux de témoins et de malades atteints de la maladie d'Alzheimer.*



9.1.4. **Techniques utilisées pour mener à bien ce projet :**

- Analyse structurale des lipides par spectrométrie de masse en collaboration avec le Professeur Jean-Claude Tabet (Université Paris 6 et UMR 7613 CNRS). (Colsch et al, *J Lipid Res*, 2004).
- Dosage de l'activité enzymatique des enzymes de dégradation du métabolisme des sulfatides selon Wenger DA et C. Williams. Screening for lysosomal disorders. Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics. A Laboratory Manual. Wiley-Liss Inc. 1991, pp 587-617.
- Analyse des sulfatides urinaires selon Baumann et al, *J Physiol* (Paris), 2002.
- Séparation et purification des lipides en collaboration avec le Dr Jacques Portoukalian (Lyon), (Colsch et al, *J Lipid Res*, 2004).

## 10. BIBLIOGRAPHIE

- Ballard C, Patel A, Oyebode F, Wilcock G, Cognitive decline in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and senile dementia of Lewy body type, *Age Ageing* 1996; 25: 209-13.
- Ballard CG, Cassidy G, Bannister C, Mohan RN, Prevalence, symptom profile, and aetiology of depression in dementia sufferers, *J Affect Disord* 1993; 29: 1-6.
- Boller F, Becker JT, Holland AL, Forbes MM, Hudd PC, McGonigle-Gibson KL, Predictors of decline in AD, *Cortex* 1991; 27: 9-17.
- Braak H, Del Tredici K, Schultz C, Braak E, Vulnerability of select neuronal types to Alzheimer's disease, *Ann N Y Acad Sci* 2000; 924: 53-61.
- Braak et Braak Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berlin)* 1991 : 82 : 239-259.
- Chui HC, Lyness SA, Sobel E, Schneider LS, Extrapyramidal signs and psychiatric symptoms predict faster cognitive decline in Alzheimer's disease, *Arch Neurol* 1994; 51: 676-81.
- Delacourte A, David JP, Sergeant N, et al. (1999). The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52: 1158-1165.
- Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX, et al., The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer's disease, *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 257-63.
- Drachman DA, O'Donnel B, Lew RA, Swearer JM, The prognosis of AD: How far and how fast best predicts the course, *Arch Neurol* 1990; 43: 851-56.
- C Duyckaerts, MA Colle, B Delatour, JJ Hauw. Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer. 2003 Dans *Démences*, Doin éditeur, p127-144.
- Dubois B. Prodromal Alzheimer's disease : Editorial review. (2000). *Curr Opin Neurology*, 13: 367-369.
- Dubois B and Albert M. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease ? *The Lancet Neurology*, 2004;3:246-248.
- Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S. Treatment of vascular dementia-evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors. *Neurol Res.* 2004;26:603-5.
- Fox NC, Warrington EK, Rossor MN, Serial magnetic resonance imaging of cerebral atrophy in preclinical Alzheimer's disease, *Lancet* 1999; 353: 2125.
- Galasko DR, Gould RL, Abramson IS, Salmon DP, Measuring cognitive change in a cohort of patients with Alzheimer's disease, *Stat Med* 2000; 19: 1421-32.
- Galasko D, Bennett D, Sano M, et al., An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study, *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11: S33-S39.
- Ganguli M, Dodge HH, Shen C, Pandav RS, DeKosky ST. Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study. *Arch Neurol.* 2005;62:779-84.
- Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, Eisner L, Kirby L, Rovira MB, Forette F, Orgogozo JM; AN1792(QS-21)-201 Study Team. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology.* 2005; 64(9):1553-62.
- Grady CL, Haxby JV, Horwitz B, et al., Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type, *J Clin Exp Neuropsychol* 1988; 10: 576-96.
- Guyant-Marechal L, Campion D, Hannequin D. Génétique de la maladie d'Alzheimer: Formes autosomiques dominantes. *Rev Neurol (Paris).* 2009; 165(3):223-31
- Hannequin D., Guyant-Maréchal L., Le Ber I., Wallon D., Campion D., Sedel F. Démences du sujet jeune : démarche diagnostique. *Rev Neurol (Paris).* 2009; HS2; 87-96
- Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science.* 2002 19; 297(5580):353-6. Review. Erratum in: *Science* 2002; 297: 2209.
- Heyman A, Peterson B, Fillenbaum G, Pieper C, Predictors of time to institutionalization of patients with AD: the CERAD experience, part XVII, *Neurology* 1997; 48: 1304-09.
- Jacobs D, Sano M, Marder K, et al., Age at onset of Alzheimer's disease: relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline, *Neurology* 1994; 44: 1215-20.

- Jellinger 2005 Understanding the pathology of vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci.* 2005 Mar 15;229-230:57-63.
- Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1999;56:1233-9.
- Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Bravi D, Calvani M, Carta A, Longitudinal assessment of symptoms of depression, agitation, and psychosis in 181 patients with Alzheimer's disease, *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1438-43.
- Lopez O, Wisniewski S, Becker J, et al. Psychiatric medication and abnormal behavior as predictors of progression in probable AD, *Arch Neurol* 1999; 56: 1266-72.
- Lopez O, Wisniewski S, Becker J, Boller F, Dekosky S, Extrapyramidal signs in patients with probable AD, *Arch Neurol* 1997; 54: 969-75.
- Marra C, Silverini MC, Gainotti G, Predictors of cognitive decline in the early probable Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 212-218.
- Marin DB, Green CR, Schmeidler J, et al., Noncognitive disturbances in Alzheimer's disease: frequency, longitudinal course, and relationship to cognitive symptoms, *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1331-38.
- Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA. (1994). Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*, 44:1427-1432.
- Mayeux R, Stern Y, Spanton S, Heterogeneity in dementia of the AD type: evidence of subgroups, *Neurology* 1985; 35: 53-61.
- McShane R, Keene J, Gedling K, Fairburn C, Jacoby R, Hope T, Do neuroleptic drugs hasten cognitive decline in dementia? Prospective study with necropsy follow up, *Br Med J* 1997; 314: 266-70.
- Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J, The spectrum of behavioral changes in AD, *Neurology* 1996; 46: 130-135.
- Mohs RC, Schmeidler J, Aryan M, Longitudinal studies of cognitive, functional and behavioral change in patients with Alzheimer's disease, *Stat Med* 2000; 19: 1401-9.
- Mortimer JA, Ebbitt B, Jun SP, Finch MD, Predictors of cognitive and functional progression in patients with probable Alzheimer's disease, *Neurology* 1992; 42: 1689-96.
- O'Brien JT, Morris CM, et al., The progression of cognitive impairment in dementia with Lewy bodies, vascular dementia and AD, *Int Psychogeriatr* 2001; 16: 499-503.
- Paulsen JS, Salmon DP, Thal LJ, Incidence of and risk factors for hallucinations and delusions in patients with probable AD, *Neurology* 2000; 54: 1965-71.
- Pernecky R, Mosch D, Neumann M, Kretzschmar H, Muller U, Busch R, Forstl H, Kurz A. The Alzheimer Variant of Lewy Body Disease: A Pathologically Confirmed Case-Control Study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005;20:89-94.
- Perry RJ, Hodges JR, Fate of patients with questionable (very mild) Alzheimer's disease: longitudinal profiles of individual subjects' decline, *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 342-49.
- Pillon B, Dubois B, Agid Y, Cognitive deficits in non-Alzheimer's degenerative diseases, *J Neural Transm* 1996; 47: 61-71.
- Reid W, Broe G, Creasey H, et al., Age at onset and pattern of neuropsychological impairment in mild early-stage Alzheimer disease. A study of a community-based population, *Arch Neurol* 1996; 53: 1056-61.
- Renner JA, Burns JM, Hou CE, McKeel DW Jr, Storandt M, Morris JC. Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. *Neurology.* 2004;63(7):1175-80
- Sarazin M, Horne N, Dubois B. Natural history of Alzheimer's disease and other dementing illnesses. *Alzheimer's disease and Related disorders* 2002, Ed. S Gauthier and JL Cummings, p 183-198.
- Sarazin M, Stern Y, Berr C, Riba A, Albert M, Brandt J, Dubois B. Neuropsychological predictors of dependency in patients with Alzheimer disease. *Neurology.* 2005;64(6):1027-31.
- Sarazin M, Berr C, Stern Y, Albert M, Brand J, Dubois B, Peut-on prédire la gravité de la maladie d'Alzheimer, *Rev Neurol (Paris)* 2001;10: A31.

- Scarmeas N, Hadjigeorgiou GM, Papadimitriou A, Dubois B, Sarazin M, Brandt J, Albert M, Marder K, Bell K, Honig LS, Wegesin D, Stern Y. Motor signs during the course of Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63(6):975-82
- Scarmeas N, Albert M, Brandt J, Blacker D, Hadjigeorgiou G, Papadimitriou A, Dubois B, Sarazin M, Wegesin D, Marder K, Bell K, Honig L, Stern Y. Motor signs predict poor outcomes in Alzheimer disease. *Neurology* 2005;64(10):1696-703.
- Schmeidler J, Mohs RC, Aryan M, Relationship of disease severity to decline on specific cognitive and functional measures in Alzheimer disease, *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998; 12: 146-51.
- Severson MA, Smith GE, Tangalos EG, et al., Patterns and predictors of institutionalization in community-based dementia patients, *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 181-85.
- Smith GE, Kokmen E, O'Brien PC, Risk factors for nursing home placement in a population-based dementia cohort, *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 519-25
- Smith GE, O'Brien PC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG, Prospective analysis of risk factors for nursing home placement of dementia patients, *Neurology* 2001; 57: 1467-73
- Starkstein SE, Chmerinski E, Sabe L, et al., Prospective longitudinal study of depression and anosognosia in Alzheimer's disease, *Br J Psychiatry* 1997; 171: 47-52.
- Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M, Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease, *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1049-51.
- Stern Y, Albert M, Brandt J, et al., Utility of extrapyramidal signs and psychosis as predictors of cognitive and functional decline, nursing home admission, and death in Alzheimer's disease: prospective analyses from the Predictors Study, *Neurology* 1994; 44: 2300-7.
- Stern Y, Tang MX, Albert MS, et al., Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer disease, *JAMA* 1997; 277: 806-12.
- Stern Y, Mayeux R, Sano M, Hauser WA, Bush T, Predictors of disease course in patients with probable Alzheimer's disease, *Neurology* 1987; 37: 1649-53.
- Stern RG, Mohs RC, Davidson M, et al., A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration, *Am J Psychiatry* 1994; 151: 390-6.
- Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Parisi JE, Crook R, Caselli RJ, Knopman DS, Petersen RC. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology*. 2004 Oct 12;63(7):1168-74
- Tariot PN, Maintaining cognitive function in Alzheimer disease: how effective are current treatments? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 15: S26-S33
- Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nadon G, Dunn E, St George-Hyslop PH. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology* 1996;46(3): 661-5.
- Tounsi H, Deweer B, Ergis AM, et al., Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease, *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13: 38-46.
- Torfs K, Feldman H on behalf of the Sabeluzole Study Groups. 12-month decline in cognitive and daily function in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: two randomized, placebo-controlled studies. Presented at World Alzheimer Congress Washington, DC, USA, July 9-13, 2000.
- Tschanz JT, Corcoran C, Skoog I, Khachaturian AS, Herrick J, Hayden KM, Welsh-Bohmer KA, Calvert T, Norton MC, Zandi P, Breitner JC; Cache County Study Group.
- Welsh KA, Butters N, Hughes JP, Mohs RC, Heyman A, Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease. Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, *Arch Neurol* 1992; 49: 448-52.
- Weintraub S, Mesulam MM. Four neuropsychological profiles in dementia. In F Boller and Grafman (Eds). *Handbook of neuropsychology*, vol 8. Amsterdam : Elsevier, Amsterdam 1993 ; pp.252-282
- 
- Wilson RS, Bennet DA, Gilley DW, Beckett LA, Schneider JA, Evans DA, Progression of parkinsonian signs in AD, *Neurology* 2000; 54: 1284-89.
- Winblad B, Maintaining functional and behavioral abilities in AD, *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 15: S34-S40.

## **11. ASPECTS REGLEMENTAIRES**

### **11.1. Généralités**

Cette étude sera effectuée dans le strict respect des

11.1.1. Déclaration d'Helsinki révisée

11.1.2. Loi française amendée N°88-1138 du 20 décembre 1988 et décret d'application relative à la 'protection des personnes participant à une recherche biomédicale'

11.1.3. Loi française N°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé

11.1.4. Décret n°2007-1220 du 10 août 2007 concernant les activités de conservation ou de préparation d'éléments du corps humain à des fins scientifiques.

### **11.2. Approbation du Comité d'Ethique**

Préalablement à la réalisation de l'essai, le protocole, ses amendements et toute information sur la recherche ainsi que les documents qui seront remis aux personnes s'y prêtant, auront été soumis et auront reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes.

### **11.3. Information et consentement**

L'investigateur ou l'un des co-investigateurs possédant les connaissances médicales requises, a la responsabilité de fournir aux personnes sollicitées les explications orales nécessaires pour obtenir son consentement, préalablement à la réalisation de la recherche.

Ces explications sont reprises dans un document unique regroupant l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée, les bénéfices attendus, les contraintes et risques prévisibles, les références à l'assurance souscrite, l'avis du CPP et les droits relatifs aux données individuelles informatisées ainsi que le mode de recueil du consentement écrit.

Tout participant doit être informé qu'il a l'entière liberté de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité et sans que la qualité des soins auxquels il a droit en soit affectée.

Le consentement libre, éclairé et exprès doit être recueilli par écrit (Art. L.209-9 - code de Santé Publique), sachant que toute personne sollicitée a l'entière liberté de participer ou non.

Un exemplaire original de ce formulaire est remis au participant, un exemplaire original est conservé par le promoteur et une copie est conservée par l'investigateur.

Un des éléments essentiels de cette étude est d'obtenir l'accord du patient pour le prélèvement post-mortem du cerveau. Afin de renforcer et compléter l'information orale du médecin, les investigateurs ont estimé indispensable d'avoir à disposition une brochure explicative sur le don du cerveau. Ce fascicule, que le patient peut consulter à son domicile, répond aux questions les plus courantes, lui permet d'y réfléchir sereinement et lui procure un support de discussion avec son entourage. L'adhésion familiale est un facteur déterminant pour le respect in fine de la volonté du patient. Cette brochure a été élaborée par la Fondation IFRAD, qui soutient l'étude.

L'Attaché de Recherche Clinique s'assure du bon respect de ces obligations et de la collecte de la totalité des consentements.

### **11.4. Commission Nationale de l'informatique et des libertés**

Conformément aux articles 40-1 et suivants de la loi « Informatique et Liberté », le fichier utilisé pour la recherche est déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Les patients et les témoins sont informés que les données les concernant seront traitées de façon automatisée. Ces données feront l'objet d'un traitement informatique à des fins de saisie pour analyse statistique ; elles seront strictement confidentielles et protégées par l'anonymat.

### **11.5. Attestation d'assurance**

Un contrat d'assurance (Art. L.1121-7 – code de la Santé Publique) a été souscrit auprès de la Compagnie BiomédicInsure. Cette assurance couvre la responsabilité du Promoteur et des autres intervenants (cf. annexe).

## 11.6. Page de signature par l'investigateur coordonnateur et le représentant du promoteur

Titre de la recherche :

### **Etude longitudinale multimodale**

(*épidémiologique, clinique*, biologique, génétique, neuropsychologique, psycho comportementale et en imagerie cérébrale)

**et corrélations avec les données neuropathologiques dans les maladies neurologiques avec troubles cognitifs**

Version n° 2 du 9 janvier 2006

Acceptée par le CPPRB de la Pitié-Salpêtrière le 11 janvier 2006

Version 2 Amendement 1 ayant reçu un avis favorable du CPP le 07 mars 2007

Version 3 Amendement 2 ayant reçu un avis favorable du CPP le 15 octobre 2008

Version 3 Amendement 3 ayant obtenu un avis favorable du CPP le 4 février 2009

Version 4 Amendement 4 ayant obtenu un avis favorable du CPP le 10 juin 2009

Version 4 Amendement 5 ayant obtenu un avis favorable du CPP le 16 décembre 2009

Version 5 Amendement 6 ayant obtenu un avis favorable du CPP le 10 mars 2010

Version 5 Amendement 7 ayant obtenu un avis favorable du CPP le 16 juin 2010

Version 5 Amendement 8 ayant obtenu un avis favorable du CPP le 17 novembre 2010

Version 5 Amendement 9 ayant obtenu un avis favorable du CPP le 27 avril 2011

Version 5 Amendement 10 ayant obtenu un avis favorable du CPP le 28 Septembre 2011

Version 5 Amendement 11 ayant obtenu un avis favorable du CPP le 26 octobre 2011

Version 5 Amendement 12 ayant obtenu un avis favorable du CPP le 24 octobre 2012

Version 5 Amendement 13 ayant obtenu un avis favorable du CPP le 19 décembre 2012


**L'investigateur coordonnateur et le responsable scientifique :**

Professeur Bruno DUBOIS  
IM<sup>2</sup>A

Bâtiment François Lhermitte - Hôpital de la Salpêtrière  
47 Boulevard de l'Hôpital – 75651 Paris cedex 13

Date : 7 / 1 / 13

Signature :



**Le Promoteur :**

**ARNN**

(Association pour la Recherche en Neuropsychologie et en Neuro-imagerie)

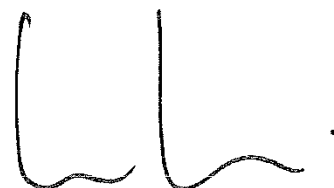
IM<sup>2</sup>A – Bâtiment François Lhermitte - Hôpital de la Salpêtrière

47 Boulevard de l'Hôpital – 75013 Paris

Président : Professeur Bruno DUBOIS

Date : 7 / 1 / 13

Signature :



## **9. Protocole "Étude Des Variations IRM Des Paramètres Structurels Et Fonctionnels Du Cerveau Chez Le Sujet Sain"**



Titre de l'essai : « ETUDE DES VARIATIONS IRM DES PARAMETRES STRUCTURELS ET FONCTIONNELS DU CERVEAU CHEZ LE SUJET SAIN »

N° ID : A compléter par le promoteur

Investigateur principal : Pr. Xavier Leclerc  
Service de Neuroradiologie - Hôpital Roger Salengro  
CHRU de Lille, rue Émile Lainé, 59037 Lille, France  
+33 3 20 44 65 63  
xavier.leclerc@chru-lille.fr

Collaborateurs de l'investigateur :

Pr Jean-Pierre Pruvo, PU-PH, service de Neuroradiologie, CHRU Lille, [jean-pierre.pruvo@chru-lille.fr](mailto:jean-pierre.pruvo@chru-lille.fr)

Pr Régis Bordet, PU-PH, service de Pharmacologie, CHRU Lille, [regis.bordet@univ-lille2.fr](mailto:regis.bordet@univ-lille2.fr)

Pr Dominique Deplanque, PU-PH, Centre d'Investigation Clinique, CHRU Lille, [dominique.deplanque@chru-lille.fr](mailto:dominique.deplanque@chru-lille.fr)

Dr Renaud Lopes, Ingénieur de Recherche, Plateforme Imagerie du Vivant, CHRU Lille, [renaud.lopes@gmail.com](mailto:renaud.lopes@gmail.com)

Dr Christine Delmaire, PH, service de Neuroradiologie, CHRU Lille, [christine.chd@gmail.com](mailto:christine.chd@gmail.com)

Pierre Besson, Ingénieur de Recherche, Plateforme Imagerie du Vivant, CHRU Lille, [pierre.besson@gmail.com](mailto:pierre.besson@gmail.com)

Pr Florence Pasquier, PU-PH, service de Neurologie, CHRU Lille, [florence.pasquier@chru-lille.fr](mailto:florence.pasquier@chru-lille.fr)

Dr Patrice Jissendi, PH, service de Neuroradiologie, CHRU Lille, [jissendi@gmail.com](mailto:jissendi@gmail.com)

Dr Jérôme Hodel, PH, service de Neuroradiologie, CHRU Lille, [jeromehodel@hotmail.com](mailto:jeromehodel@hotmail.com)

Dr Renaud Jardri, MCU-PH, Pôle de Psychiatrie, CHRU Lille, [renaud.jardri@chru-lille.fr](mailto:renaud.jardri@chru-lille.fr)

Dr David Devos, PU-PH, service de Neurologie, CHRU Lille, [david.devos@chru-lille.fr](mailto:david.devos@chru-lille.fr)

Dr Louise Tyvaert, service de Neurologie, CHRU Lille, [louise.tyvaert@chru-lille.fr](mailto:louise.tyvaert@chru-lille.fr)

Amélie Ponchel, psychologue, CHRU Lille, [amelie.ponchel@gmail.com](mailto:amelie.ponchel@gmail.com)

Dr Pierre Lenfant, service de Médecine Nucléaire, CHRU Lille, [pierre.lenfant@chru-lille.fr](mailto:pierre.lenfant@chru-lille.fr)



Equipe associée :

[Equipe](#) IRM 3T recherche, Plateforme Imagerie du Vivant, CHRU Lille

Promoteur de l'étude : CHRU de Lille  
Délégation à la recherche  
1 avenue Oscar Lambret  
59037 LILLE Cedex  
Tél : 03 20 44 59 69

Expertisé par la Fédération de Recherche Clinique du CHRU de Lille.

N° de version 1  
2013

Date 21 octobre

**Date et signature**

## SOMMAIRE

I-	<b>SYNOPSIS</b> .....	162
II-	<b>JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE</b>	165
III-	<b>OBJECTIFS DE LA RECHERCHE</b> .....	166
III.1.	Objectif principal.....	166
III.2.	Objectifs secondaires et hypothèses générées .....	166
IV-	<b>CONCEPTION DE LA RECHERCHE</b> .....	167
IV.1.	Définition de la population étudiée .....	167
IV.1.1.	Critères d'inclusion.....	167
IV.1.2.	Critères de non-inclusion .....	167
IV.2.	Critère d'évaluation .....	168
IV.2.1.	Critère principal, permettant de répondre à l'objectif principal.....	168
IV.2.2.	Critère secondaire permettant de répondre aux objectifs secondaires .....	168
IV.3.	Calcul du nombre de sujet.....	168
IV.4.	Méthodologie.....	168
IV.4.1.	Procédure de screening.....	169
IV.4.2.	Evaluation neuropsychologique.....	169
IV.4.3.	IRM .....	172
V-	<b>LOGISTIQUE DE L'ETUDE</b> .....	175
V.1.	Equipes participantes et lieu de réalisation de la recherche.....	175
V.2.	Durée .....	175
V.3.	Critères d'arrêt de participation à l'étude .....	175
V.4.	Interdiction de participation simultanée – Période d'exclusion .....	176
V.5.	Bénéfices, risques et contraintes de l'étude .....	176
V.5.1.	Bénéfices .....	176
V.5.2.	Risques.....	176
V.6.	Comité de surveillance indépendant .....	177
VI-	<b>TRAITEMENT</b> .....	177
VII-	<b>BIOLOGIE</b> .....	177
VIII-	<b>EVENEMENTS INDESIRABLES</b> .....	177
VIII.1.	Définitions .....	177
VIII.2.	Evénements indésirables et risques liés au protocole.....	178
VIII.3.	Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables.....	178
IX-	<b>DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES</b> .....	179
X-	<b>CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE</b> .....	180
XI-	<b>CONSIDERATIONS ETHIQUES ET LEGALES</b> .....	181
XII-	<b>TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE</b> .....	182
XIII-	<b>FINANCEMENT ET ASSURANCE</b> .....	183
XIII.1.	Financement.....	183
XIII.2.	Assurance .....	184
XIV-	<b>PUBLICATION ET VALORISATION</b> .....	184
XV-	<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	184

## I- SYNOPSIS

PROMOTEUR	CHRU de Lille  Délégation à la recherche  1 avenue Oscar Lambret  59037 LILLE Cedex  Tél : 03 20 44 59 69
TITRE	Étude des variations IRM des paramètres structurels et fonctionnels du cerveau chez le sujet sain
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	Pr. Xavier Leclerc  Service de Neuroradiologie – Hôpital Roger Salengro – CHRU de Lille  Rue Emile Lainé, 59037 Lille, France  +33 3 20 44 65 63  xavier.leclerc@chru-lille.fr
NOMBRE DE CENTRES	1
TYPE D'ETUDE	Étude prospective monocentrique
OBJECTIFS	L'objectif principal de cette recherche est d'évaluer les variabilités des mesures en IRM de paramètres anatomiques et fonctionnels observées en fonction de l'âge chez le sujet sain afin d'obtenir des données normatives qui pourront être utilisées pour les études réalisées chez les patients. Les objectifs secondaires seront l'étude de la reproductibilité des paramètres mesurés en IRM, ainsi que leurs corrélations avec des mesures cognitives et comportementales.
CRITERES D'EVALUATION	Des outils informatiques permettront de définir la variabilité de plusieurs mesures IRM (fonctionnelle, structurelle, perfusionnelle ...).  Des analyses statistiques permettront de corréler les données IRM avec les mesures comportementales et cognitives des sujets.  Le contrôle qualité des examens IRM permettra de s'assurer de la reproductibilité des mesures.

CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hommes et femmes de 18 à 95 ans (inclus) ;</li> <li>- Parlant français et capable de comprendre les consignes des tests ;</li> <li>- Absence d'antécédent neurologique ou psychiatrique grave</li> <li>- Absence de contre-indication à l'examen IRM *;</li> <li>- Absence de déficit cognitif (MMSE supérieur à la norme pour son âge)</li> <li>- Couvert par la sécurité sociale</li> </ul>
CRITERES DE NON INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Femme enceinte</li> <li>- Contre-indication à l'examen IRM *;</li> <li>- Antécédent neurologique ou psychiatrique grave et pathologie neurologique équilibrée ;</li> <li>- Sujet en cours de participation d'une étude médicamenteuse ou sous période d'exclusion d'une autre étude ;</li> <li>- Mesure de protection des majeurs en cours (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice, mandat de protection future mis à exécution)</li> <li>- Absence d'assurance sociale</li> <li>- Prise de traitements à visée neuropsychiatrique : antidépresseurs pour des douleurs, médicaments pour des troubles du sommeil.</li> <li>- Sujet ayant effectué plus de 3 examens d'imagerie sur une année.</li> <li>- Sujet ayant déjà réalisé les tests cognitifs utilisés dans ce protocole il y a moins de 1 an</li> <li>- Sujet qui, selon l'avis de l'investigateur, n'est pas en mesure de se soumettre au protocole</li> <li>- Personne privée de liberté</li> </ul>
NOMBRE DE PARTICIPANTS	210
PROCEDURE D'INVESTIGATION SPECIFIQUE A L'ETUDE ET DIFFERENCES PAR RAPPORT A LA PRISE EN CHARGE HABITUELLE	Pas de procédure d'investigation spécifique.
EVALUATION DES BENEFICES ET DES RISQUES LIES À LA RECHERCHE	<p>La quantification de la variation individuelle et la définition de données normatives chez le sujet sain permettra une détection plus précoce et une meilleure compréhension des anomalies structurelles et fonctionnelles observées chez les patients présentant des troubles neuro-cognitifs.</p> <p>On attend une amélioration de l'aide au diagnostic et à l'étude de la physiopathologie grâce à la puissance statistique accrue dans la comparaison des patients avec un groupe témoin.</p> <p>Ces études permettraient une prise en charge plus précoce et plus adaptée des patients</p>

	<p>souffrant d'une pathologie neuro-cognitive.</p> <p>Aucun bénéfice individuel n'est attendu pour le volontaire qui sera indemnisé à hauteur de 80 euros après la réalisation des différents examens prévus dans le protocole.</p>
PERIODE D'EXCLUSION	Aucune
PERIODE D'INTERDICTION DE PARTICIPATION A UNE AUTRE ETUDE	Aucune
JUSTIFICATION DE LA CONSTITUTION OU NON D'UN COMITE DE SURVEILLANCE	Pas de constitution d'un comité de surveillance, car il n'y a aucun risque majeur lié à l'examen IRM réalisé dans cette étude.
ANALYSE STATISTIQUE	Les analyses statistiques seront réalisées par l'équipe d'ingénieurs de recherche de la plateforme imagerie du vivant.
DUREE DE L'ETUDE	3 ans

## **II- Justification scientifique et description générale de la recherche**

L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une modalité non invasive et non ionisante (pas d'utilisation de rayons X). Elle est aujourd'hui considérée comme une technique d'exploration anatomique et fonctionnelle de référence. Depuis ses débuts vers les années 1985, cette technique est en permanente évolution.

Les nombreux progrès en IRM demandent de constantes adaptations des pratiques radiologiques. L'image morphologique est aujourd'hui associée à des informations fonctionnelles et paramétriques (perfusion, diffusion, spectroscopie, etc. ...). Parallèlement, les travaux combinant l'acquisition et le post-traitement des données ouvrent également des applications nouvelles (tractographie, IRM fonctionnelle, etc.). Ainsi, de plus en plus de protocoles de recherche clinique mono ou multi-centriques, nationaux ou internationaux incluent ces séquences innovantes.

Les techniques IRM les plus fréquemment utilisées pour le diagnostic précoce des maladies neuro-dégénératives sont l'imagerie fonctionnelle, l'imagerie de diffusion, l'imagerie de perfusion et la spectroscopie. Actuellement, l'analyse IRM est basée principalement sur l'analyse visuelle des modifications structurales, microstructurales et fonctionnelles et ne permet donc pas le dépistage de modifications minimales utiles au diagnostic précoce d'une pathologie en particulier neurodégénérative. En effet, de nombreuses études ont permis de mettre en évidence des modifications anatomiques dès le stade présymptomatique d'une pathologie (telle que la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Huntington) souvent corrélées aux troubles neurologiques qu'ils soient cognitifs ou moteurs (Tabrizi, 2011 ; Frisoni, 2010). L'intérêt de quantifier des modifications sous forme d'une atrophie corticale ou sous corticale ou d'une dégénérescence des faisceaux de substance blanche apparaît donc fondamental que ce soit dans le diagnostic ou le suivi des patients. Afin d'interpréter les données d'imagerie de façon précise et de pouvoir les utiliser en routine clinique, il est très important de définir des normes. Cependant, même si il existe quelques données normatives dans la littérature, celles-ci sont fortement dépendantes de l'IRM utilisée et donc nécessitent d'être validées avant leur utilisation au sein d'une population.

La norme d'un paramètre IRM peut-être définie comme la quantification des variabilités de la mesure de ce paramètre chez un sujet ou un groupe de sujets.

Pour s'affranchir de toutes mesures liées à la pathologie, ces normes doivent être quantifiées sur des sujets sains. Pour les applications envisagées en neurosciences, le sujet sain peut être défini comme un sujet ne présentant aucun trouble ni antécédent d'ordre neurologique et psychiatrique.

L'âge et le sexe peuvent également modifier les aspects fonctionnels, structurels et perfusionnels du cerveau. Ces deux facteurs doivent donc également être pris en compte dans la quantification des normes.

Les mesures comportementales et cognitives doivent aussi être prises en compte et corrélées aux données IRM car elles peuvent potentiellement influencer la mesure de la norme.

L'objectif de cette étude est de définir les variations individuelles et d'établir des normes de différents paramètres mesurés en IRM chez le sujet sain en tenant compte des différents facteurs cités précédemment. Pour les normes inter-individuelles, les données IRM seront acquises sur des groupes de sujets sains classés par genre et âge. Un sujet sera inclus et classifié comme "sain" en l'absence de troubles et d'antécédents neurologiques et psychiatriques. Des mesures cognitives et

comportementales seront réalisées afin de les corrélérer aux données IRM. Enfin, il sera proposé à certains sujets la répétition des examens IRM (3 examens maximum par an) afin d'étudier la reproductibilité des paramètres et leurs variations intra-individuelle.

En plus de l'utilisation d'une ou plusieurs séquences standards en pondération T1, T2, FLAIR, les principales techniques IRM utilisées ainsi que leurs intérêts respectifs sont présentées ci-dessous (liste non-exhaustive) :

- 3D T1 volumique : études morphologiques (volumétrie, épaisseur corticale, complexité corticale, ...)
- IRM fonctionnelle : Mesure du signal BOLD pour la localisation des aires fonctionnelles du cerveau et de leurs connectivités.
- Imagerie du tenseur de diffusion (DTI) : tractographie des fibres de la substance blanche (connectivité anatomique).
- Imagerie de perfusion par marquage de spins (ASL) : mesure de la perfusion cérébrale sans injection de produit de contraste.
- Spectroscopie : étude du métabolisme cellulaire.
- T2\* : Etude de la présence de produits sanguins et calcifications dans différentes régions du système nerveux central (cerveau et moelle).

En termes de recrutement, 210 volontaires (cf. III.2) seront recrutés, répartis sur sept tranches d'âge (18-29 ans; 30-39 ans; 40-49 ans; 50-59 ans; 60-69 ans; 70-79 ans; 80-95 ans) en respectant la parité hommes / femmes. Cette classification permettra d'avoir une représentation la plus complète possible des populations de différentes pathologies. L'examen neurologique pourra varier en fonction de l'âge des patients, cependant les tests neuropsychologiques et l'examen IRM seront les mêmes pour chaque tranche d'âge.

NB : Les examens prévus dans cette étude sont totalement non-invasifs, car aucun traitement ne sera administré au sujet et l'IRM sera réalisée sans injection de produit de contraste.

### **III-Objectifs de la recherche**

#### **III.1. Objectif principal**

L'objectif principal de cette recherche est de définir les variations individuelles et d'établir des normes IRM en fonctions de l'âge et du sexe chez le sujet sain.

#### **III.2. Objectifs secondaires et hypothèses générées**

L'objectif secondaire est de corrélérer les variations individuelles avec des mesures cognitives et comportementales.

## **IV- Conception de la recherche**

### **IV.1. Définition de la population étudiée**

#### **IV.1.1. Critères d'inclusion**

Un sujet sera éligible pour l'inclusion dans l'étude si tous les critères suivants s'appliquent :

- Hommes et femmes de 18 à 95 ans (inclus) ;
- Parlant français et capable de comprendre les consignes des tests ;
- Absence d'antécédent neurologique ou psychiatrique grave
- Absence de contre-indication à l'examen IRM \*;
- Absence de déficit cognitif (MMSE supérieur à la norme pour son âge)
- Couvert par la sécurité sociale

#### **IV.1.2. Critères de non-inclusion**

Un sujet ne sera pas éligible pour l'inclusion dans l'étude si l'un des critères suivants s'applique :

- Femme enceinte
- Contre-indication à l'examen IRM \*;
- Antécédent neurologique ou psychiatrique grave et pathologie neurologique équilibrée ;
- Sujet en cours de participation d'une étude médicamenteuse ou sous période d'exclusion d'une autre étude ;
- Mesure de protection des majeurs en cours (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice, mandat de protection future mis à exécution)
- Absence d'assurance sociale
- Prise de traitements à visée neuropsychiatrique : antidépresseurs pour des douleurs, médicaments pour des troubles du sommeil.
- Sujet ayant effectué plus de 3 examens d'imagerie sur une année.
- Sujet ayant déjà réalisé les tests cognitifs utilisés dans ce protocole il y a moins de 1 an
- Sujet qui, selon l'avis de l'investigateur, n'est pas en mesure de se soumettre au protocole
- Personne privée de liberté

Les contre-indications à l'examen IRM seront systématiquement recherchées au cours de cette visite ainsi qu'avant toute installation d'un volontaire dans l'IRM.

Tout le personnel de l'IRM, les investigateurs et collaborateurs scientifiques sont particulièrement bien informés sur ces contre-indications.

\* Les contre-indications à l'IRM sont :

- Claustrophobie
- Crise d'angoisse
- Morphotype ne permettant pas l'accès à l'IRM
- Port d'un implant métallique, comme par exemple :
  - un stimulateur cardiaque (pacemaker)
  - des clips chirurgicaux ferromagnétiques
  - corps étrangers métalliques intra orbitaires ou encéphaliques

Si une anomalie est détectée au cours de l'examen IRM, le volontaire sera sorti de l'étude.



## IV.2. Critère d'évaluation

Les données IRM seront évaluées par comparaison statistique des critères qualitatifs visuels par des radiologues experts ou sur des critères objectifs tirés d'analyses informatiques des données obtenues.

Les radiologues évalueront visuellement les séquences, dites morphologiques, en pondération T1, T2 et FLAIR (liste non exhaustive). Il n'y aura pas d'étude de la variation inter observateur car ceci n'est pas applicable à ces données.

Les autres séquences IRMs seront analysées par des outils informatiques, qui sont couramment utilisés sur des données de patients acquises dans les protocoles de recherche en place sur l'IRM 3T dédiée recherche de l'hôpital Roger Salengro.

### IV.2.1. Critère principal, permettant de répondre à l'objectif principal

L'acquisition en IRM de 210 sujets sains répartis par tranches d'âge avec des mesures cognitives et comportementales. Les images IRM permettront de quantifier, suivant l'âge, la moyenne et l'écart-type de nouvelles mesures utilisées dans le diagnostic des patients, à savoir : les variations structurales et microstructurales obtenues sur les données morphologiques et en diffusion, la charge perfusionnelle et les connectivités fonctionnelle et structurelle des régions cérébrales.

La variabilité intra-individuelle sera mesurée grâce à des acquisitions répétées sur certains sujets (3 inclusions maximum par an).

### IV.2.2. Critère secondaire permettant de répondre aux objectifs secondaires

Des analyses statistiques (indice de corrélation) permettront d'étudier les corrélations entre les mesures cognitives/comportementales et les données IRM.

## IV.3. Calcul du nombre de sujet

Il n'existe pas de méthode standardisée pour calculer un nombre de sujets nécessaires dans ce cadre, car l'étude ne vise pas à démontrer une différence. Dans la littérature, il est recommandé au moins 30 sujets pour une étude robuste statistiquement (Bartzokis, 2003). Ainsi, 15 hommes et 15 femmes seront recrutés pour chaque tranche d'âge. Il faut donc un recrutement de 210 sujets.

## IV.4. Méthodologie

### Recrutement :

Les volontaires seront recrutés par le Centre d'Investigation Clinique de Lille, à partir de la base de données de coordonnées de volontaires sains.

Si le recrutement via la base du CIC n'est pas suffisant pour atteindre l'objectif d'inclusion, une affiche sera utilisée afin d'informer d'éventuels volontaires du déroulement de l'étude (cf. modèle d'affichage en Annexe 1). Elle sera affichée à divers endroits publics (tels que les universités lilloises), ainsi que des lieux privés sous l'accord de l'établissement (salles de sport, écoles de musique, bibliothèques). Les volontaires prendront alors contact avec le CIC.

#### IV.4.1. Procédure de screening

La visite de screening sera réalisée au Centre d'Investigation Clinique. Elle comprendra les étapes suivantes :

- Une information orale, (objectifs, modalités de réalisation, risques encourus et la possibilité d'abandonner la recherche sans avoir à se justifier) sera donnée.
- Recueil du consentement éclairé après un délai de réflexion nécessaire au volontaire
- Examen clinique avec relevé des antécédents médicaux et traitements en cours
- Pour les sujets femmes, l'absence de grossesse sera recherchée par un test urinaire de grossesse.
- Recueil de données démographiques : genre, âge, niveau d'éducation (voir Annexe 4)
- Vérification de l'absence de contre-indications à l'IRM (voir Annexe 5)
- Examens médicaux et neurologiques
- Administration du MMSE pour vérifier l'absence de troubles cognitifs
- MINI pour exclure l'existence d'une pathologie psychiatrique

Les sujets qui répondent à tous les critères d'inclusion et aucun des critères de non inclusion sont éligibles à l'inclusion dans l'étude. Un numéro d'anonymisation leur sera fourni. Aucune randomisation ne sera nécessaire, étant donné qu'il n'est pas prévu de faire des comparaisons entre les groupes.

Les scores MMSE et MINI permettant une inclusion dépendent de l'âge et du niveau socio-culturel du volontaire. Ils existent des normes bien définies par les psychologues.

Lorsqu'un sujet est inclus dans l'étude, il devra réaliser les examens dans un délai maximum de 15 jours à compter de l'inclusion.

Les évaluations seront réalisées dans l'ordre souhaité (évaluation neuropsychologique puis IRM ou inversement), durant la même matinée.

#### IV.4.2. Evaluation neuropsychologique

L'évaluation neuropsychologique pourra se dérouler dès l'issue de la visite d'inclusion, avant ou après l'examen IRM.

Elle a pour but de récolter un ensemble de mesures cognitives et comportementales standardisées pour l'ensemble des volontaires de chaque tranche d'âge. Les mêmes tests seront réalisés pour l'ensemble des sujets.

Les volontaires seront installés dans une pièce au calme pendant la durée de l'évaluation (environ 1h30-2h).

Un court entretien sera réalisé avec le sujet, permettant de lui expliquer l'objectif général de l'étude et de recueillir quelques données démographiques nécessaires à l'interprétation des résultats de l'évaluation cognitive.

Plusieurs tests neuropsychologiques seront proposés afin d'obtenir un ensemble de mesures cognitives et comportementales standardisées pour l'ensemble des volontaires de chaque tranche d'âge.

Les tests effectués permettront d'évaluer les aspects suivants :

- la latéralité manuelle : l'inventaire d'Edinburgh sera utilisé pour avoir une indication sur la latéralité manuelle du sujet (Oldfield, 1971).

Il s'agit d'interroger le sujet sur la main qu'il utilise le plus fréquemment pour réaliser 10 actions courantes : écrire, dessiner, lancer (un objet ou une balle), tenir des ciseaux, se brosser les dents, se servir d'un couteau (sans fourchette), se servir d'une cuillère, frotter une allumette et ouvrir le couvercle d'une boîte. Cette échelle permet d'obtenir un indice de latéralité manuelle par le calcul suivant :  $(\text{droite} - \text{gauche}) / (\text{droite} + \text{gauche}) * 100$ . On considère le sujet comme droitier pour un indice supérieur à + 48, gaucher pour un indice inférieur à - 28, et ambidextre entre - 28 et + 48.

- l'efficacité cognitive globale : l'échelle de Mattis (Mattis, 1988) et le MoCA ("Montreal Cognitive Assessment").

L'échelle de Mattis (Dementia Rating Scale – DRS) permet d'évaluer le fonctionnement cognitif global. Elle est composée de 37 items et permet d'évaluer l'attention, l'initiation verbale et motrice, la construction, la conceptualisation et la mémoire. Un cut-off de 130/144 est généralement utilisé pour juger de la présence d'un déclin cognitif. L'administration de cette échelle nécessite entre 20 et 45 minutes selon le degré d'altération du patient. Pour des volontaires sains, on peut donc estimer le temps de passation à 20 minutes.

La MoCA est une échelle composite permettant une évaluation cognitive globale. Ce test est constitué de 30 items permettant d'évaluer le fonctionnement visuospatial et exécutif, le langage, la mémoire, l'attention et l'orientation temporelle et spatiale. Le score total varie de 0 à 30. Le temps de passation est d'environ 10 minutes.

- l'évaluation de la mémoire : 3 tests seront réalisés pour évaluer la mémoire immédiate et mémoire de travail ("test des empan de chiffres") (Weschler, 1997), la mémoire épisodique verbale ("RL-RI-16") (Van der Linden M, 2004) et la mémoire épisodique visuelle ("test des portes") (Baddeley, 1994). Il sera ajouté l'épreuve DMS (Delayed Matching to Sample) issue de la batterie informatisée CANTAB.

Le test des empan de chiffres évalue la mémoire immédiate et mémoire de travail. Il est composé de deux parties. Dans la partie « ordre direct », on demande au sujet de répéter, dans le même ordre, des séries de chiffres de longueur croissante. Dans la partie « ordre inverse », on lui demande de répéter des séries de chiffres dans l'ordre inverse (du dernier au premier). On s'arrête lorsqu'il échoue à deux essais de même longueur. L'administration de cette épreuve prend 5 minutes.

Le RL-RI-16 est une des épreuves de mémoire épisodique verbale les plus utilisées. Dans ce test, on demande au sujet de mémoriser et rappeler une liste de 16 mots. Un contrôle de l'encodage est effectué en fournissant les 16 catégories sémantiques des mots. Trois rappels libres consécutifs sont effectués, suivis chacun du rappel indicé des mots non récupérés en fournissant l'indice sémantique utilisé lors de la phase d'encodage. Une épreuve de reconnaissance des items présentés parmi des

distracteurs est ensuite proposée. Un rappel différé est réalisé, après un intervalle d'interférence de vingt minutes (durant lequel on doit veiller à ne pas administrer de tâche verbale). On note le nombre de mots correctement rappelés en condition de rappel libre et de rappel indicé, le nombre d'intrusions, et le nombre de répétitions. L'administration de ce test prend généralement une vingtaine de minutes.

Le Test des portes évalue la mémoire épisodique visuelle. On présente successivement au sujet 12 photographes de portes (3 secondes par image) qu'on lui demande de mémoriser. Dans un second temps, il doit reconnaître ces photographies parmi quatre qui lui sont présentées (l'image cible et trois distracteurs). Il existe deux parties : la A est facile, la B est plus difficile (12 portes à mémoriser dans chaque partie). L'administration dure 10 minutes environ.

CANTAB est un système informatisé d'évaluation cognitive développé à l'université de Cambridge, utilisant un écran tactile. DMS (Delayed Matching to Sample) est une épreuve permettant d'évaluer la mémoire visuelle différée. Un pattern cible est présenté à l'écran, et doit être mémorisé. Le sujet doit ensuite reconnaître ce pattern visuel parmi 4 propositions (la cible, et trois distracteurs), après un délai de 0, 4 ou 12 secondes. Les mesures principales de cette épreuve sont la latence de réponse, le nombre et le type d'erreurs. L'épreuve dure environ 10 minutes.

- l'évaluation des fonctions exécutives : 3 tests seront effectués : le "Trail Making Test" permettant d'évaluer les capacités de flexibilité mentale ; une épreuve de fluence verbale évaluant la capacité du sujet à générer des listes de mots commençant par une certaine lettre de l'alphabet ou appartenant à une catégorie sémantique particulière, dans un temps limité ; et le test de Stroop évaluant les capacités d'inhibition et de résistance à l'interférence (Godefroy, 2008).

Le Trail Making Test est composé deux parties. Dans la première, le sujet doit relier, le plus vite possible, 25 cercles contenant des chiffres, dans l'ordre croissant. Dans la seconde partie, on demande au sujet de relier, le plus vite possible, 25 cercles contenant des chiffres et des lettres, en alternant les chiffres et les lettres, tout en suivant l'ordre croissant des valeurs numériques et dans l'ordre de l'alphabet (du 1 au A, du A au 2, etc.). Ce test permet d'évaluer les capacités de flexibilité mentale. L'administration dure environ 5 minutes chez un volontaire sain.

L'épreuve de fluence *verbale* évalue la capacité du sujet à générer des listes de mots commençant par une certaine lettre de l'alphabet ou appartenant à une catégorie sémantique particulière, dans un temps limité. Généralement, on utilise une durée de une à deux minutes. On demande au sujet de ne pas donner de noms propres, de conjugaisons de verbes, ni de mots dérivés. La tâche de fluence littérale la plus utilisée en français est celle avec la lettre « P » ; la tâche de fluence sémantique la plus courante est la catégorie « animaux ». On mesure le nombre d'items corrects produits dans le temps imparti, le nombre de répétitions et le nombre de ruptures de règles (mots débutant par une autre lettre ou appartenant à une autre catégorie, mots dérivés, ...).

Le test de Stroop est également un test couramment utilisé en neuropsychologie. Dans la première partie de l'épreuve, le sujet doit dénommer les couleurs de 100 rectangles (vert, bleu et rouge) alignés sur une page A4. Dans la deuxième partie, il doit lire à voix haute 100 noms de couleurs (« vert », « bleu » et « rouge »), imprimés en noir. Dans la troisième partie, appelée « condition d'interférence », il doit dénommer la couleur de 100 mots, sans lire les mots, qui s'avèrent être des noms de couleur (exemple : le mot « vert » imprimé en rouge : la réponse attendue est « rouge »). Cette épreuve évalue les capacités d'inhibition et de résistance à l'interférence. Elle dure environ 6 minutes. On mesure le temps nécessaire pour accomplir chaque tâche, le nombre d'erreurs (en distinguant les erreurs corrigées et non corrigées spontanément).

- l'évaluation attentionnelle : le test des codes pour mesurer la vitesse de traitement de l'information (Wechsler, 1981) et le test de temps de réaction RTI (Reaction Time) issu de la batterie informatisée CANTAB.

Le test des codes est un sous-test de la WAIS (échelle d'intelligence de Weschler). Dans cette épreuve, neuf chiffres sont associés à neuf symboles. Le sujet doit compléter le plus possible de cases en deux minutes, en écrivant les symboles sous les chiffres correspondant, dans l'ordre de la page, sans sauter de cases. Ce test permet de mesurer la vitesse de traitement de l'information.

RTI (Reaction Time) permet d'évaluer la vitesse de réponse et de mouvement, pour un choix simple ou multiple. En condition de choix simple, le sujet doit toucher l'écran le plus rapidement possible lorsqu'un point jaune apparaît. En condition de choix multiple, le point jaune peut apparaître dans cinq localisations différentes : le sujet doit appuyer le plus rapidement possible dans la localisation correspondant à l'endroit où il a vu apparaître le point jaune. Cette épreuve dure également une dizaine de minutes.

- l'évaluation de l'affectivité : La MADRS (échelle de dépression de Montgomery et Asberg), échelle d'hétéro-évaluation à 10 items.

Etant donné le lien étroit entre affectivité et cognition, il semble important d'inclure dans l'évaluation une échelle d'évaluation de l'humeur. En effet, une symptomatologie dépressive ou anxieuse peut influencer le fonctionnement cognitif. La MADRS (échelle de dépression de Montgomery et Asberg) est une échelle d'hétéro-évaluation : c'est le psychologue qui évalue l'humeur sur 10 items, sur une échelle en 6 degrés, grâce à un entretien clinique. Cet outil prend en compte la tristesse apparente, la tristesse exprimée, la tension intérieure, l'insomnie, la perte d'appétit, les difficultés de concentration, la lassitude, la perte de sentiments, le pessimisme et les idées de suicide. Au total, cette échelle donne un indice de la gravité de la dépression et est sensible aux changements de l'humeur. La note seuil de dépression est fixée à 15.

- l'évaluation des hallucinations : Le repérage de sujets sains avec hallucination sera effectué grâce au Launay-Slade Hallucination Scale (LSHS).

La LSHS est une échelle faite pour mesurer la predisposition aux hallucinations chez des individus sains. Elle a été développée sur la base que les expériences hallucinatoires apparaissent comme une continuité avec les états mentaux normaux.

#### IV.4.3. IRM

A son arrivée, les contre-indications à l'examen IRM (voir IV) seront de nouveau recherchées avant toute installation du sujet dans l'IRM.

Une attention particulière sera portée à la préparation de la séance avec le sujet. La préparation concerne :

- les contraintes de l'IRM elle-même : immobilité, avertissement quant au bruit, moyens d'appel et de dialogue.

- les contraintes propres à l'imagerie fonctionnelle en cas de recherche cognitive : alternance de moments de «travail» (tâches silencieuses mais actives) et de moments de «repos» (ne rien faire, fixer une croix sur l'écran).

La durée de la séance IRM sera en moyenne de 45 min avec un maximum d'1h30. Ce temps comprend la recherche de contre-indication, le remplissage du formulaire, l'installation de sujet et le temps d'acquisition. Le contact sera maintenu régulièrement avec le sujet.

Aucune injection de produit de contraste ne sera réalisée.

Les examens IRM seront systématiquement interprétés par un neuroradiologue investigateur de l'étude.

Les acquisitions en imagerie IRM comprendront l'acquisition de séquences conventionnelles utilisées dans la plupart des protocoles de recherche clinique (par exemple analyse morphologie 3D T1) et des séquences plus approfondies pour l'étude structurelle et fonctionnelle du cerveau, utilisées dans un grand nombre de protocoles sur la plateforme de recherche IRM 3T de l'hôpital Roger Salengro. Les séquences utilisées seront non-invasives et ne nécessiteront aucune injection.

Cinq types de données seront acquis par différentes modalités IRMs :

- Données structurelles

Les données structurelles permettent d'identifier, de localiser et de mesurer les différentes parties de l'anatomie cérébrale. Dans cette étude, leurs acquisitions auront un double intérêt. Dans un premier temps, elles permettront aux neuroradiologues d'identifier toutes pathologies cérébrales qui seraient un critère d'exclusion. Dans un second temps, des mesures volumiques et morphométriques seront collectées par des techniques couramment employées dans les protocoles de recherche déjà en place faisant intervenir des patients. Ces mesures pourront être l'épaisseur corticale, la mesure volumique de régions sous-corticales, l'analyse de forme de régions cérébrales, etc.

L'IRM de diffusion explore les micro-mouvements des molécules d'eau. La diffusion de ces molécules peut être libre (comme dans le LCR) ou restreinte (par les membranes cellulaires, les macromolécules, les fibres...). Elle peut s'effectuer dans toutes les directions de l'espace (diffusion isotrope) ou de façon préférentielle dans une direction donnée (diffusion anisotrope) comme dans les fibres nerveuses. Pour étudier l'anisotropie de la diffusion et la direction de la diffusion au sein des voxels, il faut multiplier le nombre de directions de diffusion à acquérir (au moins 6 pour le modèle du tenseur de diffusion et jusqu'à plusieurs centaines pour les autres modèles). On peut ainsi déduire les directions de diffusion privilégiées et s'en servir pour reconstituer le trajet de fibres nerveuses (tractographie de fibres). A partir de cette tractographie, la connectivité structurelle est de plus en plus étudiée pour déterminer des anomalies dans la liaison de plusieurs régions corticales par les fibres nerveuses.

- Données fonctionnelles

L'imagerie fonctionnelle cherche à caractériser le cerveau en action. En effet, lors d'une tâche cognitive, l'afflux de sang oxygéné augmente dans les régions qui consomment de l'énergie. Ce phénomène est mesuré en IRM par un signal appelé BOLD (Blood Oxygen Level Dependent). Suivant les techniques et les outils mathématiques employés, il est possible de retrouver, avec plus ou moins de précision, quelle région du cerveau était particulièrement active et à quel moment de la tâche cognitive. Ces dernières années, des acquisitions, appelées « resting-state », ont permis l'étude du

cerveau au repos, en montrant des différences sur l'état de base du cerveau entre des groupes de patients et de volontaires. Dans ce sens, la connectivité fonctionnelle, qui permet de déterminer les régions cérébrales communiquant entre elles, suscite un grand intérêt pour la compréhension du fonctionnement cérébrale.

- Données perfusionnelles

Les méthodes d'IRM permettant de mesurer la perfusion peuvent être divisées en deux groupes : les méthodes utilisant des agents de contraste intraveineux et celles qui n'en utilisent pas. Ces dernières incluent notamment le marquage de spin artériel ou « Arterial Spin Labeling » ou ASL, méthode récente développée dans les années 90. Les études comparatives avec la perfusion par susceptibilité magnétique après injection de gadolinium (perfusion de premier passage) retrouvent une concordance visuelle des hypoperfusions.

- Données métaboliques et mesures de concentration en fer

La spectroscopie IRM est l'exploration non invasive et in vivo de la composition moléculaire des tissus. Elle permet d'identifier certains constituants moléculaires, les métabolites, impliqués dans des processus physiologiques ou pathologiques.

L'augmentation de la concentration en fer d'un organe modifie le magnétisme local, ce qui modifie le signal des tissus. En imagerie le signal des tissus diminue donc quand la concentration en fer augmente. En mesurant la baisse du signal de l'organe, soit par rapport à un autre organe de référence sans surcharge, soit par rapport à lui-même il est possible de quantifier simplement la concentration en fer.

Des analyses sur la reproductibilité et la mesure des variations intra et inter individuelles seront menées grâce aux outils développés et déjà utilisés par l'équipe d'ingénieur de la plateforme d'imagerie du vivant. Plus spécifiquement, les mesures IRMs les plus couramment utilisées dans les protocoles de recherche d'imagerie en cours seront étudiés, à savoir l'épaisseur corticale, la volumétrie, la charge perfusionnelle et les données métaboliques de régions anatomiques cérébrales, ainsi que les connectivités fonctionnelles et structurelles.

Concernant l'épaisseur corticale, la volumétrie et la charge perfusionnelle, leurs moyennes et écart-types sur l'ensemble des sujets de chaque tranche d'âge seront calculés. Pour les connectivités fonctionnelle et structurelle, un réseau moyen des régions connectées fonctionnellement et structurellement sera mesuré sur l'ensemble des sujets d'une tranche d'âge.

Par ailleurs, pour chaque mesure des tests paramétriques (Test de Student) ou non paramétriques (test de Mann-Whitney) suivant la normalité des données seront calculés pour déterminer une différence ou non entre les hommes et les femmes. Les analyses statistiques seront faites sous Matlab et des logiciels tels que Statistica et SPSS.

Pour l'évaluation de la reproductibilité intra-sujet des mesures, il pourra être proposé au sujet un examen IRM supplémentaire dans le cadre de la même inclusion (s'il a notifié son accord dans le consentement). Le nombre total d'examen IRM est limité à 3 par an et par volontaire avec un délai minimum de 2 semaines entre chaque IRM. Il est planifié un nombre de 20 volontaires parmi les 210 recrutés.

En cas de découverte fortuite d'une anomalie à quelque moment que ce soit au cours des explorations (inclusion, examen IRM, tests neuropsychologiques), le sujet serait alors, avec son accord, orienté vers un médecin spécialiste du CHRU de Lille ou vers son médecin traitant personnel en fonction de la nature de l'anomalie.

## **V- Logistique de l'étude**

### **V.1. Equipes participantes et lieu de réalisation de la recherche**

Le Centre d'Investigation Clinique (CIC) est la seule structure habilitée pour des études de recherche incluant des sujets sains. Le CIC aura donc pour mission le recrutement des volontaires. Des médecins expérimentés en recherche clinique se chargeront de l'information et du recueil du consentement éclairé. Ils réaliseront les examens médicaux. L'évaluation neuropsychologique pourra être réalisée dans les locaux du CIC, par un psychologue spécialisé en neuropsychologie formé à l'utilisation des outils utilisés dans cette étude.

Les explorations IRM seront menées sur l'IRM 3T de la plateforme de recherche, installée au sein du service d'IRM de l'hôpital Roger Salengro du CHRU de Lille. L'expertise clinique et méthodologique des chercheurs en place sur la plateforme permettra la réalisation des analyses cliniques et méthodologiques des images.

L'IRM couvre une large gamme d'applications cliniques. Son ensemble d'antennes réceptrices permet d'acquérir des images anatomiques, métaboliques, fonctionnelles du corps entier.

Un système d'IRM fonctionnelle (IRMf) complet permet de générer des stimulations auditives et/ou visuelles et de recueillir les réponses du sujet grâce à des paradigmes langagiers, moteurs ou cognitifs développés sous Cogent (outil informatisé gratuit, utilisable à travers le logiciel Matlab, pour la création de paradigme fonctionnel).

L'imageur (IRM 3T) dispose de l'ensemble des autorisations pour un usage clinique, en particulier le marquage CE.

### **V.2. Durée**

- Durée de la période d'inclusion : 3 ans

- Durée totale de l'étude : 3 ans

- Durée de la participation pour chaque sujet : 1 demi-journée à 15 jours si on tient compte du délai maximum entre le screening et l'acquisition IRM.

### **V.3. Critères d'arrêt de participation à l'étude**



Les sujets pourront retirer leur consentement et sortir de l'étude à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison. Dans le cas d'un retrait de consentement, les données recueillies ne seront pas utilisées conformément au souhait du patient.

L'investigateur pourra interrompre temporairement ou définitivement la participation d'un sujet à l'étude pour toute raison qui servirait au mieux les intérêts du sujet en particulier en cas d'événements indésirables graves.

Tout sujet, n'ayant pas complété l'étude, sera remplacé de façon à obtenir 210 jeux de données évaluables.

Chaque sujet pourra sortir de l'étude par décision de l'autorité administrative compétente, du promoteur et de l'investigateur principal mais aussi par décision d'un co-investigateur ou par décision de l'intéressé lui-même conformément à la réglementation et comme il est mentionné dans le formulaire de recueil du consentement.

#### V.4. Interdiction de participation simultanée – Période d'exclusion

Il n'y a aucune interdiction de participation simultanée à une autre recherche

#### V.5. Bénéfices, risques et contraintes de l'étude

##### V.5.1. Bénéfices

###### *Bénéfice individuel*

Il s'agit d'une recherche sans bénéfice individuel. Les tests seront effectués en dehors de tout contexte médical. Une indemnisation de 80 euros sera versée au sujet à la fin des examens.

###### *Bénéfice collectif*

Si la personne qui se prête à la recherche ne peut attendre de bénéfice personnel, le bénéfice collectif réside dans une amélioration globale des études de recherche cliniques menées, des performances diagnostiques de l'IRM et au final une meilleure prise en charge des patients.

##### V.5.2. Risques

###### *Risque individuel*

Cette recherche ne comporte aucun risque prévisible pour la santé des personnes qui s'y prêteront.

###### *Risques liés à l'utilisation de l'IRM*

Certaines personnes qui passent une IRM, en particulier à 3T, décrivent des signes subjectifs peu fréquents anodins, temporaires et non douloureux, comme une fatigue ou des étourdissements.

L'imagerie par résonance magnétique n'est pas inconfortable, en dehors de la position immobile et allongée de façon prolongée dans un espace relativement confiné et bruyant. Le champ magnétique et les ondes radiofréquences utilisées pour les acquisitions IRM sont considérés comme trop faibles pour créer un quelconque dommage biologique. Les imageurs du CHRU de Lille possèdent tous le label CE garantissant le respect des normes européennes de sécurité.

La contrainte physique est liée à la durée de l'examen (l'examen sera en moyenne de 45 min avec un maximum d'1h30), au bruit lors de l'acquisition des données et à l'espace confiné de l'imageur.

*Risques liés à l'utilisation d'un produit de contraste en IRM si applicable :*

Non applicable.

Les protocoles d'imagerie réalisés sur volontaires sains sont exempts de toute injection de produit de contraste.

*Risque collectif*

Cette recherche ne comporte aucun risque collectif prévisible.

#### V.6. Comité de surveillance indépendant

La constitution d'un comité de surveillance indépendant n'est pas prévue dans cette étude.

### VI- Traitement

Aucun traitement, y compris de prémédication ou de produit de contraste radiologique ne sera administré au volontaire participant.

### VII- Biologie

Aucun échantillon ne sera prélevé sur le sujet.

### VIII- Événements indésirables

#### VIII.1. Définitions

\* **Événement 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.

\* **Effet indésirable** : tout événement indésirable dû à la recherche.

\* **Événement ou effet indésirable grave** : tout événement ou effet indésirable qui :

- entraîne la mort,
- met en jeu le pronostic vital de la personne qui se prête à la recherche,
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'une l'hospitalisation,
- provoque une incapacité ou un handicap important ou durable,
- ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.
- est jugé comme grave sur le plan médical par l'investigateur.

\* **Effet indésirable inattendu** : tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de la recherche.

## VIII.2. Événements indésirables et risques liés au protocole

Cette recherche ne comporte aucun risque prévisible pour la santé des personnes qui s'y prêteront. Il n'y a pas d'événement indésirable grave attendu liés à la technique utilisée.

Certaines personnes qui passent une IRM, en particulier à 3T, décrivent des signes subjectifs temporaires et anodins, comme une fatigue ou des étourdissements.

## VIII.3. Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables

### **Responsabilités de l'investigateur :**

L'investigateur doit notifier au promoteur, sans délai à compter du jour où il en a connaissance, tous les événements indésirables graves survenant pendant la période de l'essai.

Tous les événements indésirables graves devront faire l'objet d'un rapport sur un formulaire " Événement Indésirable Grave " figurant dans le cahier d'observation. Ce formulaire devra être transmis au promoteur (Cellule Vigilance de la Fédération de Recherche Clinique) par fax au 03 20 44 57 11.

Pour chaque événement indésirable, l'investigateur évalue la gravité et le lien de causalité entre l'événement indésirable ou le protocole.

Le suivi des événements indésirables sera assuré par l'investigateur.

## **Responsabilités du promoteur :**

### Déclaration des événements et effets indésirables graves

Pour chaque événement ou effet indésirable grave, le promoteur évalue la gravité et lien de causalité entre l'événement ou l'effet indésirable ou le protocole, ainsi que le caractère inattendu.

Le promoteur a la responsabilité de déclarer à l'ANSM et au CPP les événements indésirables graves et inattendus imputables au(x) produit(s) de l'étude et/ou aux procédures utilisés dans un délai de 15 jours (7 jours en cas de décès et de mise en jeu du pronostic vital).

### Déclaration aux investigateurs

Le promoteur informera tous les investigateurs de l'étude concernant des événements ou effets indésirables graves qui pourraient avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

### Rapport annuel de sécurité

Une fois par an pendant toute la durée de l'essai, ou sur demande, le promoteur transmet à l'ANSM et au CPP un **rapport de sécurité**. Ce rapport de sécurité comprendra notamment une analyse globale du profil de sécurité du protocole de l'étude prenant en compte toutes les nouvelles données pertinentes de sécurité. Les informations de sécurité apparaîtront sous forme de tableaux de synthèse résumant les événements ou effets indésirables graves survenus dans la recherche biomédicale.

## **IX- Droit d'accès aux données et documents sources**

L'investigateur garantit l'accès aux données sources pour le moniteur, l'auditeur ou l'inspecteur de l'autorité administrative compétente.

Il s'engage à accepter les contrôles du promoteur et à fournir l'accès aux données sources (dossiers médicaux, fichiers informatiques, documents de l'étude...). Lors de ces visites sur site en accord avec l'investigateur, les éléments suivants sont revus :

- respect du protocole et des procédures qui y sont rattachées

- assurance qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données, contrôle des documents sources.

Le sujet devra accepter que ces données soient utilisées dans d'autres études menées par les services du CHRU de Lille.

## **X- Contrôle et assurance de la qualité**

La démarche Assurance Qualité qui sera mise en œuvre permet de prendre en charge les sujets se prêtant aux recherches dans les meilleures conditions de sécurité et de respect des règles médico-réglementaires.

- Déroulement de l'essai

Les observations médicales seront conservées dans le dossier du sujet, les données concernant l'étude seront reportées sur les cahiers d'observation prévus pour l'étude, selon les bonnes pratiques cliniques, reprenant les différentes étapes de la prise en charge du sujet dans le protocole. Tout écart au protocole sera notifié ainsi que sa raison. Le recueil des données devra être exhaustif et sera régulièrement vérifié par un Assistant de Recherche Clinique selon les procédures du protocole (si applicable).

- Monitoring de l'étude

Le monitoring de l'essai sera effectué une fois au commencement de l'étude ou sur déclenchement spécifique par un ARC du promoteur. Il sera fonction des inclusions réalisées dans l'étude.

Une réunion de mise en place avec l'investigateur principal aura lieu avant le début de l'essai (rappel des BPC, organisation de la recherche, monitoring prévu).

L'investigateur informe le promoteur en temps réel des inclusions réalisées.

Lors des visites de monitoring sur site, les ARC devront pouvoir consulter :

- les cahiers de recueil de données des patients inclus
- les dossiers médicaux et infirmiers des patients
- le classeur investigateur

Le monitoring vérifiera au minimum les 5 points suivants :

- l'existence des patients, l'information et la présence des consentements éclairés signés
- le respect des critères d'inclusion
- le critère principal de jugement
- la surveillance et la déclaration des EIG
- la survenue de faits nouveaux nécessitant le dépôt d'un amendement

- Clôture de l'étude

A la fin de l'essai, des procédures de clôture seront appliquées, avec classement de tous les documents et des données sources. Une fois l'analyse finale effectuée et validée, l'ensemble du dossier et des données sont scellés et archivés selon des procédures spécifiques dans des locaux sécurisés.

## **XI- Considérations éthiques et légales**

La recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur est responsable du déroulement de l'essai.

L'investigateur s'engage :

- à garder des données sources ainsi que les documents administratifs relatifs au protocole,
- à ne pas inclure de volontaire avant la réception des autorisations officielles du CPP et de l'autorité compétente
- à respecter le protocole
- à conduire l'étude suivant les principes moraux, réglementaires, éthiques et scientifiques qui régissent la recherche clinique,
- à recueillir le consentement éclairé et écrit de chaque volontaire,
- à rapporter tout événement indésirable grave.

Les sujets auront une information complète orale et écrite précisant le déroulement de l'essai. Une lettre d'information devra être remise au sujet par l'investigateur ou le médecin qui le représente avant son inclusion dans l'étude.

Un consentement éclairé (en annexe du protocole) signé sera recueilli pour chaque sujet avant leur entrée dans l'étude. Aucun acte spécifique au protocole ne devra commencer sans l'accord signé du patient.

La lettre d'information et le formulaire de consentement seront établis en 3 exemplaires dont un exemplaire sera remis au sujet ; un exemplaire sera conservé par l'investigateur qui transmettra le dernier exemplaire au promoteur, dans une enveloppe sous pli scellée. (Cette enveloppe sera conçue de telle sorte qu'elle ne puisse être refermée et scellée à nouveau après ouverture.)

Le consentement sera signé par l'investigateur ou le médecin qui le représente, et le sujet.

### Inscription au fichier national des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale :

Toute personne acceptant de participer à cette étude sera inscrite par l'intermédiaire de l'investigateur dans le fichier national des personnes se prêtant à une recherche biomédicale.

Cette inscription s'effectuera dans le strict respect des dispositions de l'arrêté du 14/11/06 relatif aux données constitutives du fichier national des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales.

## Autorisation de l'autorité compétente et avis du CPP

Le promoteur soumet une demande d'autorisation auprès de l'ANSM et recueille l'avis favorable du CPP avant le début de la recherche, conformément à l'article L1121-4 du Code de la Santé Publique.

## Modifications au protocole

Le promoteur est seul autorisé à modifier le protocole, en concertation avec l'investigateur principal.

On entend par modifications substantielles, les modifications qui ont un impact significatif sur tout aspect de la recherche, notamment sur la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité, sur les conditions de validité de la recherche le cas échéant sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci.

Une demande de modification substantielle est adressée par le promoteur soit à l'ANSM, soit au CPP, soit à ces deux organismes, selon le cas, pour autorisation et/ou avis. Dès réception de l'autorisation et/ou de l'avis favorable, la version amendée du protocole est alors transmise à tous les investigateurs par le promoteur.

Une modification non substantielle du protocole est une modification mineure ou une clarification sans retentissement sur la conduite de l'essai. Ces modifications ne seront pas soumises aux autorités compétentes mais feront l'objet d'un accord entre le promoteur et l'investigateur et seront clairement documentées (dans le dossier de suivi de l'étude).

## **XII- Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche**

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées dans les cahiers d'observation. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et enregistrées dans ces cahiers de façon explicite. Chaque donnée manquante devra être codée.

Ce cahier d'observation sera mis en place grâce à un support papier de recueil des données. L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données recueillies.

Le traitement des données sera réalisé dans les conditions de confidentialité définies par la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (CNIL). Le traitement des données sera effectué conformément aux exigences de la méthodologie de référence MR 06001 de la CNIL.

La saisie des données sera réalisée sur un support papier et informatisé (excel) issues du CRF, en double saisie pour limiter les fautes de frappe.

L'analyse des données sera réalisée par l'investigateur.

Les analyses statistiques seront réalisées par l'investigateur et les ingénieurs de la plateforme.

Les documents suivants seront archivés par le nom de l'étude dans les locaux du service de Neuroradiologie du CHU de Lille jusqu'à la fin de la période d'utilité pratique.

Ces documents sont :

- Protocole et annexes, amendements éventuels,
- Formulaire d'information et consentements originaux signés
- Données individuelles (copies authentifiées de données brutes)
- Documents de suivi
- Analyses statistiques
- Rapport final de l'étude

A l'issue de la période d'utilité pratique, l'ensemble des documents à archiver, tels que définis dans la procédure de « classement et archivage des documents liés aux recherches biomédicales » du CHU de Lille sera transféré sur le site d'archivage et sera placé sous la responsabilité du Promoteur pendant 15 ans après la fin de l'étude conformément aux pratiques institutionnelles.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du Promoteur. Au terme des 15 ans, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

### **XIII- Financement et assurance**

#### **XIII.1. Financement**

Les frais liés à cette recherche sont les suivants :

- Les dépenses de personnel :
  - Personnel médical : les consultations, saisies des données, analyse qualitative visuelle seront assurées par les médecins du service de Radiologie et Imagerie Médicale à titre gracieux.
  - Personnel médical : la prise en charge des frais de la visite d'inclusion et de l'examen neuropsychologique sera faite par la plateforme porteuse du projet.
  - Personnel non médical : l'analyse quantitative, la construction de la base de données et du CRF, l'analyse statistique seront assurés par les médecins du service de Neuroradiologie et le personnel de la plateforme à titre gracieux.
  - Contrôle qualité par un ARC mandaté par le promoteur : le temps ARC sera pris en charge par la plateforme porteuse du projet.
- Les dépenses liées aux examens IRM seront assurées soit
  - Par des phases pilotes de la plateforme sur des financements propres
  - Par des projets financés validés par le comité de direction de la plateforme
- Les dépenses liées aux sujets : une indemnisation de 80 euros sera remise à chaque participant de l'étude. Les subventions viendront des projets financés validés par le comité de direction de la plateforme.



- Taxes, assurances, CPP :
- Frais divers : papeterie :

### XIII.2. Assurance

Le promoteur souscrit un contrat d'assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant à l'étude, conformément à l'article L1121-10 du Code de la Santé Publique.

## XIV- Publication et valorisation

Les communications et rapports scientifiques correspondant à cette étude seront réalisés sous la responsabilité de l'investigateur principal de l'étude avec l'accord des investigateurs responsables. Les coauteurs du rapport et des publications seront les investigateurs et les cliniciens impliqués, au prorata de leur contribution à l'étude, ainsi que les chercheurs associés.

Les règles de publications suivront les recommandations internationales (N Engl J Med, 1997; 336 :309-315).

Conformément à l'article R 5121-13 du Code de la Santé Publique, les essais ne peuvent faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral sans l'accord conjoint de l'investigateur et du promoteur. Toute publication doit mentionner que le CHRU de Lille est promoteur (No d'identification " AA-NN " à demander à la Délégation à la Recherche). En tout état de cause, le CHRU de Lille, promoteur de l'étude, a la maîtrise de la première publication. L'investigateur adresse une copie de ses publications au promoteur.

Le promoteur est le propriétaire exclusif des résultats de l'étude. Ces résultats, ainsi que toutes les données relatives à la recherche, ne doivent en aucun cas être transmises à un tiers, sans contrepartie négociée préalablement par la Délégation à la Recherche. Toute sollicitation de ce type doit être transmise le plus tôt possible aux affaires juridiques de la Délégation à la Recherche.

## XV- Liste des annexes

Bibliographie (ci-dessous)

Affiche (ci-jointe)

Lettre d'information (ci-jointe)

Formulaire de recueil de consentement (ci-joint)

Formulaire d'inclusion (ci-joint)

Vérification de l'absence de contre-indications à l'IRM (ci-joint)

## Bibliographie

- S. J Tabrizi, R. I Scahill, A. Durr, R. A C Roos, B. R Leavitt, R. Jones, G B. Landwehrmeyer, N. C Fox, H. Johnson, S. L Hicks, C. Kennard, D. Craufurd, C. Frost, D. R. Langbehn, R. Reilmann, J. C Stout, and the TRACK-HD investigators (2011). Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. *Lancet neurol*, 10 (1), 31-42.
- G. B. Frisoni, N. C. Fox, C. R. Jack Jr, P. Scheltens and P. M. Thompson (2010). The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 6, 67–77.
- Baddeley AD, Emslie H and Nimmo-Smith I (1994). *The Doors and People Test: A Test of Visual and Verbal Recall and Recognition*. Bury-St-Edmunds: Thames Valley Test Company.
- Bartzokis G, Cummings JL, Sultzer D, Henderson VW, Nuechterlein KH, Mintz J (2003). White matter structural integrity in healthy aging adults and patients with alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 60 (3), 393-398.
- Bernhardt BC, Bernasconi N, Concha L, Bernasconi A (2010). Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: reproducibility and relation to outcome. *Neurology*, 74 (22), 1776-1784.
- Godefroy O. et le GREFEX (2008). *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques : Evaluation en pratique clinique*. Solal : Marseille.
- Mattis S. (1988) *Dementia Rating Scale (DRS)*. Odessa, FL: Psychological Assessment Ressources.
- Montgomery SA., Asberg M (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Brit. J. Psychiatry*, 134, 382-389.
- Oldfield RC. (1971). The assessment and analysis of handedness : the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 9 : 97-113.
- Sharp DJ, Beckmann CF, Greenwood R, Kinnunen KM, Bonnelle V, De Boissezon X, Powell JH, Counsell SJ, Patel MC, Leech R (2011). Default mode network functional and structural connectivity after traumatic brain injury. *Brain*, 134 (8), 2233-2247.
- Van der Linden M (2004) L'épreuve de rappel libre/rappel indice à 16 items (RL/RI-16). In: Van der Linden M, Gremem et al (eds) *L'évaluation des troubles de la mémoire*. Solal, Marseille, pp 25– 47.
- Wechsler D. (1981). *WAIS Manual*. Psychological Corporation: New York.
- Weschler D. (1997). *Echelle Clinique de Mémoire de Wechsler-3e édition*. ECPA.
- Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP (1992). Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89, 212-216.

## 10. Textes des articles publiés

Les figures des articles étant déjà disposées dans le chapitre Résultats, elles ne sont pas reproduites ici.

### ***Optimization of brain perfusion image quality by cortical surface-based projection of arterial spin labeling maps in early-onset Alzheimer's disease patients***

Sebastien Verclytte, Renaud Lopes, Christine Delmaire, Jean-Christophe Ferre, Florence Pasquier, Xavier Leclerc

European Radiology, 2015 Mar 6. doi: 10.1007/s00330-015-3652-0

#### ***Introduction:***

Alzheimer's disease (AD) is the most common etiology of dementia and its early detection remains a challenging issue. During disease progression, significant morphological and functional brain changes, detectable with multimodal imaging, appear. Structural MRI is an essential tool for the assessment of AD, allowing the detection of areas of atrophy typically located in the medial temporal lobes and the neocortical temporoparietal cortex [45-49, 145]. Furthermore, MRI can also evaluate brain perfusion, looking for local low-perfusion cortical regions mainly located in parietal lobes, the posterior cingular cortex and the precuneus [113-116, 118], consistent with the hypometabolic areas detected by <sup>18</sup>fluoro-deoxyglucose-PET (<sup>18</sup>FDG-PET) [112, 117], usually regarded as the gold standard for functional

imaging. Arterial Spin Labeling (ASL) is a noninvasive technique that generates flow-sensitized images by saturating the water protons in the arterial blood supplying the imaging volume. ASL is a sensitive technique for the assessment of brain cortical perfusion [125]. Given the predominant involvement of the cortex in AD, visual interpretation of individual patient's ASL maps might be particularly interesting, as already shown in a few studies [117, 124]. However, the major drawbacks of ASL are the weak signal-to-noise ratio (SNR) and the limited spatial resolution. This may lead to a degraded image quality that may hinder the image interpretation leading to a poor additional value of ASL to structural MRI for individual assessment of cognitive disorders. In this work, we applied a cortical surface-based analysis of ASL maps, after preprocessing and correction of partial volume effects, in patients suffering from early onset AD (EOAD). EOAD is characterized by an age-at-onset <60 years and is frequently associated with atypical symptoms including severe apraxia, visuospatial and executive dysfunction, behavior disorders [26-28]. Our main objectives were to judge the technical feasibility of this process and to evaluate the resulting image quality.

## *Methods and materials:*

### *1. Population*

In this prospective study, all EOAD patients were investigated at the Memory Resources and Research Center of the University Hospital of Lille, French reference center for young-onset dementia, and were part of the *Cohorte Malades Alzheimer Jeunes* (COMAJ, i.e. cohort of young patients with AD) protocol. The diagnosis of

AD was based on the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association recommendations [16], including clinical history, neurological and neuropsychological examination, cerebrospinal fluid biomarkers and imaging (MRI and  $^{18}\text{F}$ FDG-PET). Eighteen EOAD patients were included in this prospective study. The sample included 9 male and 9 female patients with a mean age of  $61.3 \pm 7$  years. Their mean age-at-onset was  $55.8 \pm 8$  years and their mean mini-mental state examination (MMSE) score was  $19 \pm 4$ . The study was approved by the local Ethics Committee. Written informed consent was obtained for all participants.

## *2. MRI protocol*

All exams were performed on a 3.T Philips Achieva Scanner (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) using an 8-channel phased-array head coil and a whole-body coil transmission. The imaging protocol included an anatomical three-dimensional (3D) T1-weighted MR acquisition and a pseudo-continuous ASL (pCASL) sequence.

3D FFE T1 sequence was acquired as a series of 160 sagittal slices with  $1\text{mm}^3$  isotropic voxel and the following parameters: FOV=256mm, matrix=256 x 256, TE=4.6ms and flip angle= $8^\circ$ . The pCASL sequence included 24 5-mm thickness slices with a 3 x 3 mm voxel size, for a total coverage of 120mm. The labeling plane was positioned 20 mm below the imaged slab. Labeling duration was 1650 ms for a 1525 ms post-labeling delay. 2D Echo Planar Imaging (EPI) was used with parallel imaging, with a SENSE (Sensitivity encoding) factor set at 2.5. TR was fixed at 4050 ms, so the scan time for a pair of control and label images was 8100 ms. Total scan duration was 4 minutes 11 seconds.

### 3. Data processing

Volumetric T1 images were processed using the software package Freesurfer (v5.1, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). This included the preprocessing steps of non-uniform signal correction, signal and spatial normalizations, skull stripping and brain tissues segmentation [126]. Triangulated surface models of the inner and outer cortical surfaces were obtained for each subject.

For each subject, labeled and unlabeled ASL images were independently motion corrected using the Statistical Parametric Mapping (SPM8) software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, UK) and an average perfusion-weighted image was computed. The labeled-unlabeled difference images  $\Delta_M$  were calculated using surround subtraction.

The standard kinetic model can be expressed as [128, 129]:

$$\text{CBF (ml/100g/ min)} = \frac{6000\Delta_M\lambda R_{1A}}{2\alpha M_0(\exp(-\omega R_{1A}) - \exp(-(\tau + \omega)R_{1A}))}$$

where CBF is the cerebral blood flow,  $\lambda$  is the blood/tissue water partition coefficient (0.91),  $R_{1A}$  is the longitudinal relaxation rate of blood (1/1664ms),  $\alpha$  is the average labeling efficiency (0.85),  $M_0$  is the equilibrium signal of the brain,  $\omega$  is the PLD (1525 ms), and  $\tau$  is the duration of the labeling RF pulse train [128].

A correction of partial volume effects was performed on the CBF map using PVELab software (<https://nru.dk/downloads/software/>) and the average perfusion-weighted image was coregistered to the T1 image using boundary-based registration [130]. This method, which uses an additional step based on the

alignment to the reference by maximizing the intensity gradient across tissue boundaries, is more accurate than a common registration algorithm, such as correlation ratio and normalized mutual information [130]. The affine transformation was applied to the CBF map.

Next, the CBF map was mapped to native surface space with a 0.5 projection fraction (half the distance between inner and outer cortical surfaces). A surface-based smoothing process was applied using Freesurfer to reduce the variance of these data (a 10 mm full-width half-maximum Gaussian kernel in 2D). Finally, each cortical CBF maps were individually normalized to compensate for inter-subject variability [131]. This normalization corresponded to map correction to zero mean and unit variance.

#### *4. Image analysis*

Image quality was analyzed in a double-blind test by two experienced neuroradiologists (reader 1 SV: >6 years experience, reader 2 CD:>10 years experience), assessing for each patient both the quality of cortical segmentation (scoring criteria: 1 - poor quality with a bad cortical definition; 2 - intermediate quality with local defects of definition; 3 - optimal segmentation with a detailed delimitation of cortical surface) and perfusion cortical display (scoring criteria: 1 - heterogeneous perfusion map with serious artifacts; 2 - sub-optimal but readable map with some doubtful areas; 3 - high quality map with well-defined areas of abnormal perfusion). Interobserver reproducibility of the qualitative analysis was determined by Cohen's kappa coefficients. Cases leading to a disagreement were reviewed by both readers together to reach a consensus.

## *Results:*

Complete data processing was successfully obtained for all 18 examinations, with the achievement of interactive surface-based ASL maps. With regards to interobserver reliability of visual analysis between the two expert readers, Cohen's kappa coefficient was 0.73 (SE 0.20, 95%, CI 0.34 to 1.13) for the segmentation quality and 0.72 (SE 0.24, 95%, CI 0.26 to 1.19) for the quality of the cortical surface-based perfusion maps, which correspond to good agreements. After consensus, segmentation quality was scored as 3 -optimal segmentation- in 13/18 (72%) patients, as 2 -local defects- in 4/18 (22%) patients, and as 1 -poor quality- in one patient (6%) (figure 1). The quality of the cortical surface-based perfusion maps was scored as 3- high quality- in 13/18 (72%) patients and as 2 -suboptimal- in 5/18 (28%) patients. None was judged excessively heterogeneous and not assessable.

In order to interpret the cortical surface-based maps, the target color (green) of the color scale had to be individually adjusted to match with the peak of the Gaussian distribution of the CBF values of each patient. The visual analysis could be achieved by regarding cool colors (shades of blue) as areas of hypoperfusion and warm colors (yellow and red) as areas of hyperperfusion.

Figures 2 and 3 show examples of cortical surface-based ASL maps of EOAD patients.



## *Discussion:*

ASL is an innovative MRI sequence that has provided conclusive results in panel studies conducted in recent years in the field of neurodegenerative disorders, especially in AD. Use in clinical practice has nevertheless remained limited due to concerns about the SNR and spatial resolution that only allow an imprecise anatomical analysis. This may explain why so few studies have assessed the potential contribution of ASL maps for routine evaluation of clinical status in AD patients [117, 124].

Our study showed that the image quality and the visual representation of perfusion maps in patients with EOAD, and probably more widely in patients with AD, could be improved by applying a specific ASL data processing protocol. We used a cortical surface-based protocol, involving a cortical surface projection of the native perfusion data on a 3D T1 sequence, associated with correction of the partial volume effect, an essential step to get a reliable perfusion map in patients affected by brain atrophy. This process has already been implemented in the past [132-135] but, to our knowledge, no study has previously used cortical surface-based ASL maps in a real-life clinical setting for routine assessment of individual brain perfusion in AD.

From a technical point of view, surface-based analysis includes several advantages. First, surface-based smoothing preserves the cortical surface topology. This process does not mix signals from distinct cortical areas as much as the equivalent volumetric Gaussian smoothing [132]. Next, accuracy of CBF values can be enhanced by correcting for partial volume effects. Finally, once implemented, the process gives access to a 3D display of ASL maps, providing an exhaustive and

interactive study of the entire brain surface including areas usually involved in AD but not readily visible on classical axial views, e.g. the precuneus.

In our patient group, areas of significant hypoperfusion were more clearly identifiable and more accurately locatable from an anatomical point of view in comparison with the native ASL data (figure 3). Noticeable zones of perfusion alterations were mainly located in parietal lobes, especially in the precuneus, and the superior and angular gyri.

Our work encountered shortcomings and had limitations. The main one remained the duration of data processing, requiring several hours to validate the successive steps. The cortical surface-based analysis of ASL maps cannot be currently interpreted immediately after acquisition but must be delayed for an inevitable time lag. The presence of motion artifacts, due to scan time combined with the patient's neurological disorders, can occasionally lead to 3D T1 segmentation or data processing failures. We chose PVElab software, initially designed for PET, for the partial volume effect correction. Other methods already tested for ASL, such as that validated by Asllani [136], could have been used. However, PVElab is not specific to nuclear medicine techniques and can be applied directly to ASL data. Moreover, our complete data processing can be applied both to FDG-PET and ASL data. No distortion correction has been included in our process. Surface-based analysis is quite sensitive to geometrical distortion and this correction should be added in the future [137]. Finally, we used a 2D EPI pCASL MR sequence which seems to be less reliable than 3D sequences like GRASE because of the inherent lower spatial resolution and SNR [111]. However, our data processing can be applied on 3D sequences as well as on 2D sequences, thus providing a more global and representative cortical view than the classical multi-planar reconstruction. It

has also been demonstrated that 2D pCASL gives a higher degree of spatial correlation than other imaging techniques like PET [138].

To conclude, cortical surface-based analysis of ASL maps is technically feasible with a good image quality and may enable significant improvement in the detection of focal perfusion alterations in neurodegenerative disorders in the real-life clinical setting. Further validation steps are required in the future to confirm the potential of our process.

***Cerebral hypoperfusion and hypometabolism detected by arterial spin labeling MRI and FDG-PET in early-onset Alzheimer's disease***

Sebastien Verclytte, Renaud Lopes, Pierre Lenfant, Adeline Rollin, Frank Semah, Xavier Leclerc, Florence Pasquier, Christine Delmaire

**Journal of Neuroimaging**, 2015 May 29. doi: 10.1111/jon.12264

***Introduction:***

Over the last few years, numerous technological innovations have come to broaden the range of available complementary investigations in neuroimaging in the assessment of neurodegenerative disorders. In this way, in the classical form of Alzheimer's disease (AD), usually affecting elderly people over 65 years of age, nuclear medicine techniques like <sup>18</sup>fluoro-deoxyglucose-PET (<sup>18</sup>F-FDG-PET) have become more widely available and allow to highlight a predominant glucose metabolic reduction typically located in the temporoparietal association regions, the precuneus and the posterior cingulate cortex [45, 77, 81, 82].

For its part, MRI enables, on one hand, a structural approach to the brain on the lookout for areas of cortical atrophy initially located in the medial temporal lobes, then extending to the posterior cingulate cortex and the precuneus, to finally reach the parietal, frontal and temporal lateral surface [45-49, 145].

On the other hand, with advanced sequences, MRI also offers an approach to brain perfusion. In particular, arterial spin labeling (ASL) is a noninvasive technique that

generates flow-sensitized images by saturating the water protons in the arterial blood supplying the imaging volume. Several studies have demonstrated the value of ASL for neuroimaging assessment of AD, with the identification of areas of significant hypoperfusion in agreement with the hypometabolic areas detected by  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET [112-117], the extent of which being proportional to the clinical severity [118].

Along with the classical amnesic form of the disease affecting elderly people, AD can, more rarely, affect younger patients under the age of 65 years. This form called early-onset Alzheimer's disease (EOAD) is characterized by a high incidence of atypical clinical presentations with non-memory symptoms including apraxia and visuospatial dysfunction, severe anxiety, and psychiatric disorders including delusions, but a lesser degree of anosognosia [25-29].

The mean age-at-onset associated with these clinical specificities regularly leads to a significant delay in diagnosis for these patients [31]. The question may arise concerning the existence of a specific pathophysiological process in this form of AD.

Several studies have highlighted evidence of a lesser degree of atrophy in the medial temporal lobes in EOAD patients, in particular in the hippocampus and the entorhinal cortex, compared with late-onset Alzheimer's disease (LOAD) patients contrasting with a more severe involvement of the temporoparietal regions and the precuneus [67-72]. Review of the  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET literature has shown, for a similar clinical severity, the presence of a more extensive and severe hypometabolism in EOAD compared with LOAD, preferentially located in the posterior areas, especially in the parietal and temporal lobes [35, 95].  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET can also detect early

metabolism alterations before the appearance of structural modifications in presymptomatic individuals from families with autosomal dominant EOAD [97].

ASL can currently be part of an MRI protocol for routine clinical use in the assessment of neurodegenerative disorders, combined with the usual structural sequences. To our knowledge, there is no previous report of its use to assess the brain perfusion status in EOAD patients, and it might be a potentially useful additional tool for early diagnosis of this form of the disease. The objective of our study was to identify and compare the perfusion and metabolic alterations detected with ASL and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET in a cohort of patients with EOAD.

### *Materials and Methods:*

#### Population

In this prospective study, all EOAD patients were investigated at the Memory Resources and Research Center of the University Hospital of Lille, French reference center for young-onset dementia, and were part of the COMAJ protocol (Cohorte Malades Alzheimer Jeunes, cohort of young patients with AD). The diagnosis of AD was based on the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association recommendations [16], including clinical history, neurological and neuropsychological examination, cerebrospinal fluid biomarkers and imaging (MRI and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET). The study was approved by the local Ethics Committee. Written informed consent was obtained for all participants.

## MRI protocol

All exams were performed on a 3.T Philips Achieva Scanner (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) using an 8-channel phased-array head coil and a whole-body coil transmission. The imaging protocol included an anatomical three-dimensional (3D) T1-weighted MR acquisition and a pseudo-continuous ASL (pCASL) sequence.

3D FFE T1 sequence was acquired as a series of 160 sagittal slices with  $1 \text{ mm}^3$  isotropic voxel and the following parameters: FOV=256 mm, matrix=256 x 256, TR=9.9 ms, TE=4.6 ms and flip angle= $8^\circ$ . The pCASL sequence included 24 slices of 5 mm thickness with a voxel size of 3 x 3 mm, for a total coverage of 120 mm. The labeling plane was positioned 20 mm below the imaged slab. The duration of labeling was 1650 ms for a post-labeling delay of 1525 ms. Two-dimensional (2D) Echo Planar Imaging (EPI) was used with parallel imaging, with a SENSE (sensitivity encoding) factor set at 2.5. TR was fixed at 4050 ms, so the scan time for a pair of control and label images was 8100 ms. Total scan duration was 4 minutes 11 seconds.

For each subject, labeled and unlabeled ASL images were independently motion corrected using the Statistical Parametric Mapping (SPM8) software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, UK) and an average perfusion-weighted image was computed. The labeled-unlabeled difference images  $\Delta_M$  were calculated using surround subtraction.

The standard kinetic model can be expressed as [128]:

$$\text{CBF (ml/100g/ min)} = \frac{6000\Delta_M\lambda R_{1A}}{2\alpha M_0(\exp(-\omega R_{1A}) - \exp(-(\tau + \omega)R_{1A}))}$$

where CBF is the cerebral blood flow,  $\lambda$  is the blood/tissue water partition coefficient (0.91),  $R_{1A}$  is the longitudinal relaxation rate of blood (1/1664 ms),  $\alpha$  is the average labeling efficiency (0.85),  $M_0$  is the equilibrium signal of the brain,  $\omega$  is the PLD (1525 ms), and  $\tau$  is the duration of the labeling RF pulse train.

## <sup>18</sup>F-FDG-PET Protocol

<sup>18</sup>F-FDG-PET examinations were acquired on a GE Advance SL PET/CT device (GE Medical Systems) with a 5 mm full-width at half-maximum and a 30 cm transaxial field of view. Patients were scanned under resting conditions, after fasting. The blood glucose level was checked before intravenous injection of <sup>18</sup>F-FDG (185 MBq). Thirty minutes later, a low-dose CT scan of the brain was acquired for attenuation correction of the PET data, and 15-minute emission images were subsequently acquired in 3D mode. Images were reconstructed iteratively using an ordered-subset expectation-maximization algorithm (with two iterations and 21 subsets) in a 256 × 256 matrix.

## Data processing

Volumetric T1 images were processed using the software package Freesurfer (v5.1, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). This included the preprocessing steps of non-uniform signal correction, signal and spatial normalizations, skull stripping, and brain tissue segmentation. Triangulated surface models of the inner and outer cortical surfaces were obtained for each subject and registered to the Freesurfer fsaverage surface using a spherical-based algorithm [146].



A correction of partial volume effects was performed on the CBF map and on  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET data using PVELab software (<https://nru.dk/downloads/software/>) and the perfusion-weighted images and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET data were individually coregistered to the T1 image using boundary-based registration. This method is more accurate than common registration algorithms, such as correlation ratio and normalized mutual information [130]. Next, processed data were mapped to native surface space with a 0.5 projection fraction (half the distance between inner and outer cortical surfaces), transforming them according to the surface registration onto the fsaverage mesh. A surface-based smoothing process was applied using Freesurfer to reduce the variance of these data (a 10 mm full-width half-maximum Gaussian kernel in 2D). Finally, specific intensity normalization was applied to each modality. The cortical  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET data were intensity normalized to cerebellar mean intensity [139]. This normalization was not feasible for ASL because the volume acquired during the acquisition was limited and did not allow to cover the cerebellum. The process chosen and previously validated for ASL was based on a correction of maps to zero mean and unit variance, in order to compensate for inter-subject variability, reduce the within-subject variance while preserving the true detections of pathologic areas [131].

### Statistical analysis

Group analyses were carried out using the SurfStat toolbox (<http://www.math.mcgill.ca/keith/surfstat/>) and p-maps were generated for each modality using a one-sample t-test. The surface-based parametric maps were thresholded at a p-value of  $<0.05$  corrected for multiple comparisons by false

discovery rate (FDR) control. The correlation between ASL and PET maps was calculated on a vertex-by-vertex basis with the BPM (Biological Parametric Mapping) correlation model [147]. Statistical significance was assessed at the vertex-level using a threshold  $p < 0.05$  corrected for multiple comparisons by FDR control.

## *Results:*

### Population

Between October 2011 and August 2014, 37 EOAD patients were included in this prospective study. The sample included 11 male and 26 female patients with a mean age ( $\pm$ standard deviation (SD)) of 58.3 ( $\pm 4$ ) years and a mean age-at-onset ( $\pm$ SD) of 55.3 ( $\pm 8$ ) years. The mean mini-mental state examination (MMSE) score ( $\pm$ SD) was 15 ( $\pm 6.5$ ), the mean Mattis score ( $\pm$ SD) was 103.5 ( $\pm 19.1$ ) and the mean Clinical Dementia Rating (CDR) scale total score ( $\pm$ SD) was 1.4 ( $\pm 0.8$ ). The mean delay ( $\pm$ SD) between the  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET and MRI acquisition was 48 ( $\pm 39$ ) days.

### Quantitative analysis of ASL maps

The areas of most severe hypoperfusion highlighted by the statistical group analysis of ASL maps ( $p < 0.05$ , FDR corrected) were located as follows (Figure 1):

- lateral surface of the parietal lobes, affecting the bilateral superior, supramarginal and angular gyri;
- bilateral precuneus;
- right posterior cingulate cortex;

- frontal lobes, affecting the superior and middle frontal gyri, prevailing in the left hemisphere;
- right hippocampus and para-hippocampal gyri;
- local areas in temporal lobes, involving the posterior part of the right superior gyrus, the right inferior gyrus, and the left temporal pole.

### Quantitative analysis of $^{18}\text{F}$ -FDG-PET data

The areas of lowest glucose metabolism highlighted by the statistical group analysis of  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET maps ( $p < 0.05$ , FDR corrected) were located as follows (Figure 2):

- bilateral lateral surface of the parietal lobes, affecting the inferior gyri;
- bilateral precuneus;
- temporal lobes with extensive areas, affecting the lateral, inferior and medial surfaces, including the hippocampus and the para-hippocampal gyri.

### Comparison between ASL and $^{18}\text{F}$ -FDG-PET data

The comparison between the quantitative analyses of ASL and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET data was based on the correlation analysis that identified similar regional alterations located in the inferior parietal lobules, including the bilateral supramarginal and angular gyri, the left temporal pole, and the right superior, inferior temporal and para-hippocampal gyri (Figure 3). There was a trend towards significance in the precuneus, affected on the statistical maps of both ASL and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET, but not visible on the correlation analysis.

## *Discussion:*

This preliminary study is the first one to our knowledge that assessed brain perfusion alterations in EOAD patients by the use of ASL technique. Our findings showed the presence of significant areas of overlap between  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET and ASL maps located in the inferior parietal lobules and in local zones in the temporal lobes (Figure 3).

The metabolism abnormalities detected by  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET were in agreement with previous studies conducted in EOAD patients showing areas of reduced glucose metabolism prevailing in the temporoparietal neocortex [35, 95, 97].

Regarding the perfusion abnormalities detected on the ASL maps, our results highlighted the existence of clearly identifiable areas of hypoperfusion, prevailing in the same areas, although to a lesser extent, with a severe involvement of the inferior part of the parietal lobes and the precuneus. Compared to ASL, the pathological areas detected by  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET were more extensive, spreading beyond the temporoparietal junctions to reach widely the surface of the temporal lobes, less affected on CBF maps. There could be two reasons explaining this difference of extent. First,  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET has both a higher sensitivity and specificity, and can detect larger areas of significant tracer reductions than single photon emission computed tomography (SPECT) in the differentiation between controls and AD patients [45, 94].

Similar to the SPECT technique, ASL is based on a perfusion analysis of the brain and this difference of assessment between perfusion and metabolism may lead to ASL detecting smaller pathological areas in AD patients compared with  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET. Second, the 2D-EPI ASL sequence used in the present study may explain its

limited sensitivity for the detection of hypoperfusion areas. We used a pCASL sequence which combines the advantages of both pulsed and continuous ASL sequences, respectively an efficient tagging efficiency and a high signal-to-noise ratio (SNR), without their drawbacks [111]. However, 2D-EPI sequences seem to be less efficient than 3D segmented methods such as 3D-multi-echo stack-of-spirals (RARE) or 3D-GRASE, which offer a better SNR and better background suppression with relative insensitivity to field inhomogeneity [111]. A certain degree of loss of sensitivity could thus be attributed to the ASL acquisition technique.

Besides these pathological areas of similar distribution, several discrepancies were noticeable between ASL and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET statistical maps. Specifically, significant perfusion abnormalities were visualized by ASL in the frontal lobes affecting the superior and middle gyri without concomitant reduction of glucose metabolism on  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET. The involvement of the frontal lobes in AD has been frequently reported with both ASL and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET, especially in association with severe clinical condition [77, 82, 114, 116, 117, 124, 140].

In the statistical analysis, no reduction of glucose metabolism was detectable at any level in the frontal lobes and so, no p-value was quantifiable regarding the hypometabolism in this region.

In our study, as previously proposed, our metabolic data were normalized in reference to the cerebellum, a region known to be spared both in AD and healthy aging after correction for partial volume effect due to atrophy [95, 139, 141, 142, 148]. Despite the use of this process, the absence of a significant hypometabolism in the frontal lobes with  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET may be explained by the predominant involvement of the temporoparietal cortex which, combined with the absence of

normalization with a control group, could wrongly erase the areas of moderate glucose reduction.

However, regardless of this limitation regarding  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET data, the alterations observed in the frontal lobes on the ASL maps cannot be attributed to false positive results or artifacts. Discrepancies between perfusion and metabolism maps have already been reported in previous studies but no formal conclusion may be provided in our study due to the absence of control group. The pathophysiological process underlying this mismatch in neurodegenerative disorders such as AD still remains unclear, but could possibly be related to local modifications in aerobic glycolysis [143].

Other limitations may be underlined. Comparisons with a healthy control group will be necessary to confirm our results. As explained above, this might strengthen the value of the statistical distribution of the pathological areas. The time interval between ASL and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET may potentially lead to discrepancies between the two examinations. However, this time interval was short and insignificant compared to the disease duration. Finally, as mentioned above, a 3D-RARE or GRASE ASL sequence could be potentially more efficient and sensitive than the 2D-EPI sequence used here. However, a higher degree of spatial correlation has been demonstrated using 2D pCASL compared with other imaging techniques like  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET [138].

Despite the frequent atypical clinical presentation of the disease, no specific pattern was found in EOAD patients, reinforcing the results of a previous study showing no significant differences in  $^{11}\text{C}$ -PIB binding between EOAD and LOAD patients [35]. However, this does not mean that there is no significant difference

in the degree of severity or extent of the pathologic areas between the two types of AD, this having been already highlighted with  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET but not with ASL [35, 95]. To confirm our results, we are currently involved in a prospective study investigating the ASL perfusion pattern observed in two groups of patients with EOAD and LOAD.

Even though no definitive conclusion may be reached about the comparison between ASL and FDG-PET findings due to the absence of control group, our preliminary results showed an overall good agreement between the areas affected on both techniques. ASL may become an interesting investigation tool in combination with the existing structural and functional techniques for the challenging early detection of EOAD.

### *Conclusion:*

Pathological regions of similar distribution were detected with ASL and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET in EOAD patients, affecting principally the inferior parietal lobules and local zones in the temporal cortex. Alterations highlighted with  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET were more widespread, reaching deeply the temporal lobes beyond the temporoparietal junctions, whereas hypoperfused areas were detected in the frontal lobes on ASL maps without apparent hypometabolism on  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET. The pathological pattern found in this study with the use of ASL and FDG-PET seems to be anatomically similar to that reported in previous studies in LOAD patients. Our preliminary findings suggest that ASL and FDG-PET may have a complementary role for the

evaluation of suspected EOAD. However, further studies including a control group are required to confirm these results.