



HAL
open science

Analyse de la morphologie des sillons corticaux et de l'activation microgliale dans la maladie d'Alzheimer : étude couplée en IRM, TEP-PiB et TEP-DPA

Lorraine Hamelin

► To cite this version:

Lorraine Hamelin. Analyse de la morphologie des sillons corticaux et de l'activation microgliale dans la maladie d'Alzheimer : étude couplée en IRM, TEP-PiB et TEP-DPA. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Sorbonne Paris Cité, 2018. Français. NNT : 2018USPCB035 . tel-03847648

HAL Id: tel-03847648

<https://theses.hal.science/tel-03847648>

Submitted on 10 Nov 2022

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.

THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

École Doctorale 3 C – Cerveau, Cognition et Comportement

Présentée par

Mme Lorraine Hamelin

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

**Analyse de la morphologie des sillons corticaux et de
l'activation microgliale dans la maladie d'Alzheimer :
Etude couplée en IRM, TEP-PiB et TEP-DPA**

Présentée et soutenue publiquement le 4 juillet 2018

Devant le jury composé de :

Mme. Pr. Marie Sarazin

Directrice de thèse

M. Dr. Michel Bottlaender

Co-directeur de thèse

Mme. Dr. Gaël Chételat

Rapporteur

M. Pr. Vincent Deramecourt

Rapporteur

M. Pr. Pierre Aucouturier

Examineur

M. Pr. Stéphane Lehericy

Examineur

M. Dr. David Wallon

Examineur

Remerciements

Je souhaite adresser mes très vifs remerciements au Pr Vincent Deramecourt et au Dr Gael Chételat, pour l'honneur qu'ils me font en acceptant d'être les rapporteurs de ce travail.

Je tiens également à remercier le Pr. Pierre Aucouturier, le Pr. Stéphane Lehericy et le Dr. David Wallon pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de participer au jury de thèse en qualité d'examineurs.

Je tiens à témoigner ma plus sincère gratitude au Pr. Marie Sarazin et au Dr Michel Bottlaender pour m'avoir encadrée tout au long de ces années et accueillie de façon exceptionnelle dans leur service parisien.

En quittant Lyon pour réaliser ce travail de thèse j'ai été accueillie avec chaleur par leurs équipes cliniques et de recherche, qui à leur image, m'ont témoigné beaucoup de bienveillance, d'attention et de sympathie. J'ai eu la chance d'être accompagnée par deux chercheurs hors pair que je n'ai cessé d'admirer au fil des années ; j'ai beaucoup appris à leurs côtés et les remercie d'avoir partagé leurs (très grandes) connaissances dans une bienveillance et une bonne humeur constante. Je les remercie de la patience et de l'indulgence dont ils ont fait preuve pour m'inculquer leur rigueur scientifique et leur sens critique. Je leur suis extrêmement reconnaissante pour leurs enseignements et discussions scientifiques de très haut niveau, leur ouverture d'esprit et leur instinct scientifique qui seront pour moi, à jamais, de réelles sources d'inspiration. Je me réjouis de pouvoir continuer à travailler à leurs côtés.

J'aimerais enfin leur exprimer ma profonde reconnaissance pour m'avoir soutenue pendant les deux grossesses qui ont ponctué mon travail de thèse.

Equipe NML

Je souhaiterais remercier du fond du coeur toute l'équipe NML. J'ai eu le privilège d'être spectatrice de l'évolution de ce service dès le tout début et d'assister à la genèse de ce lieu où s'entremêlent sérénité, réflexions profondes, sourires et moments de vrais rires.

Je voudrais remercier Carole et Julien pour leur gentillesse, leurs précieux conseils et leur disponibilité sans faille. La bonne humeur du service vous doit beaucoup !

Je souhaiterais remercier Leonardo, Fabian et Maxime pour leur aide, accompagnement et

encouragement, vous êtes des chercheurs remarquables tant sur plan scientifique que sur plan humain.

Je voudrais remercier toute l'équipe des neuropsychologues. Merci Hélène pour ton amitié et ton soutien durant toutes ces années que tu as rendues si agréables ; merci Valérie d'avoir partagé tes connaissances avec autant de générosité et de simplicité; merci Elodie pour ton regard et humour affuté; merci Adeline pour ta bonne humeur et ta disponibilité; merci Damian et Richard pour votre écoute et votre humour. Merci Pierre de toujours partager ton expérience avec entrain.

Je souhaiterais également remercier Mireille et Dierline pour leur joie de vivre, quel plaisir de travailler à vos côtés ! Jean Baptiste et Danielle, merci pour votre très belle énergie, avec ou sans accent, qui résonne tous les jours sur les patients et les soignants!

Mes remerciements vont aussi et surtout aux patients et à leurs accompagnants qui ont accepté de participer aux études cliniques IMABio3 et Biomage.

Equipe du SHFJ à Orsay

Havre de paix où règne une ambiance à la fois familiale et studieuse, ce fut un réel plaisir de travailler au SHFJ. J'ai eu la chance de rencontrer une équipe incroyable qui a pris le temps et a eu la patience de m'épauler tout au long de ces années.

Merci Claire, Wadad et Sonia pour votre soutien, conseils, écoute et amitié; Quelle chance d'être dans le bureau d'à coté! Fabian, sans toi, les versions de BrainVisa seraient enterrées et mes analyses obsolètes ; merci d'avoir passé tout ce temps à résoudre les multiples « bugs » avec autant de bonne humeur. Merci "les Catherine" pour la gentillesse qui émane de vous.

Catriona, quelle chance de t'avoir rencontrée. Merci d'avoir partagé avec moi tes connaissances sur la quantification TEP et pour ton amitié. Merci également à Sylvain, Dominique, Nicolas, Sébastien, Vincent.

Merci à Monsieur Nguyen et à la Fondation pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer, pour son intérêt et son soutien dans ce travail, qui n'aurait pas pu voir le jour sans son aide.

Merci à Arthur pour son écoute inconditionnelle et ses conseils éclairants et à notre belle petite famille qui est née et a grandi dans le courant de ces années, ils sont de la lumière pure ! Et merci à ma plus grande famille pour votre soutien permanent.

Table des matières

Remerciements.....	2
Liste des abréviations.....	7
Index des figures.....	8
Index des tableaux.....	9
Résumé.....	10
Chapitre 1- Introduction sur la maladie d'Alzheimer.....	12
1.1 Epidémiologie	13
1.1.1. Prévalence et incidence des démences dans le monde dans le monde	13
1.1.2. Prévalence et incidence de la maladie d'Alzheimer en France.....	14
1.2 Neuropathologie	16
1.2.1 Les dépôts amyloïdes	16
1.2.2 Les dégénérescences neuro fibrillaires (DNF).....	20
1.2.3 Perte neuronale et synaptique	22
1.2.4 Réaction astrocytaire et activation microgliale.....	23
1.3 Génétique de la maladie d'Alzheimer	24
1.3.1 Formes autosomiques dominantes	24
1.3.2 Facteurs de susceptibilité génétique.....	25
1.4 Chronologie et hypothèse physiopathologique	29
1.5 Diagnostic de la maladie d'Alzheimer.....	32
1.5.1 Nouveaux critères diagnostiques	32
1.5.2 Biomarqueurs topographiques.....	34
1.5.3 Biomarqueurs physiopathologiques.....	40
1.6 Hétérogénéité de la MA : phénotypique et pronostique.....	46
1.6.1 Hétérogénéité phénotypique	46
1.6.2 Hétérogénéité pronostique	48
Chapitre 2 - Objectifs de travail- Facteurs modulateurs de l'expression de la MA	57
2.1 Introduction.....	58
2.2 Contexte de travail : études Biomage et IMABio3.....	59
2.2.1 Etude clinique Biomage	59
2.2.2 Etude clinique IMABio3	60
2.3 Hypothèses de travail.....	61
2.3.1 Etude 1 : Etude de la morphologie des sillons corticaux au cours de la MA	61
2.3.2 Etude 2 : Etude de l'activation microgliale au cours de la MA	62
2.3.3 Etude 3 : Etude longitudinale de l'activation microgliale au cours de la MA	63

Chapitre 3 - Première étude : Effet de l'âge sur la morphologie des sillons corticaux dans la MA.....	64
3.1 Introduction.....	65
3.2 Revue de la littérature : Particularités des formes de MA à début jeune	66
3.2.1 Epidémiologie : Première cause de démence chez les 45-65 ans	66
3.2.2 Présentation clinique « Atypique »	67
3.2.3 Marqueur de lyse neuronale : Profils d'atrophie cérébrale distincts.....	70
3.2.4 Marqueur physiopathologique : Données du TEP PiB	72
3.2.5 Interprétation et hypothèses actuelles	73
3.3 Etude clinique : Intérêt l'étude en IRM des sillons corticaux dans les formes à début précoce.....	75
3.3.1 Rationnel	75
3.3.2 Objectif	79
3.3.3 Matériel et Méthodes	79
3.3.5 Conclusion et perspective	93
Chapitre 4 – Seconde et Troisième études : Etude de l'activation microgliale au cours de la MA.....	96
4.1 Introduction.....	97
4.1.1 Rappel sur le système immunitaire cérébral	97
4.1.2 La microglie, principale cellule immunocompétente du SNC.....	102
4.2 La microglie dans la MA	109
4.2.1 Argument neuropathologiques.....	109
4.2.2 Etudes génétiques récentes	110
4.2.3 Mécanisme physiopathologique de l'activation microgliale dans la MA.....	114
4.2.4 Hypothèses physiopathologiques.....	115
4.2.5 Hétérogénéité transcriptomique des profils d'activation la microglie	119
4.3 Imagerie de la microglie	120
4.3.1 Principes et différentes étapes de l'imagerie TEP	120
4.3.2 Ligand de l'activation microgliale : La protéine de Translocation 18kDa	123
4.3.3 Quantification du signal TEP des ligands TSPO.	132
4.4 Revue de la littérature : étude de la microglie dans la MA par imagerie TEP	140
4.4.1 Etudes transversales	140
4.4.2 Etudes longitudinales	145
4.4.3 Limites des études réalisées	146
4.5 Etude clinique 2 : Etude de l'activation microgliale dans la MA	147
4.5.1 Rationnel	147
4.5.2 Objectif	147
4.5.3 Matériels et méthodes	147
4.5.4 Résultats	153
4.5.5 Conclusion et perspectives.....	171
4.6 Etude clinique 3 : Etude longitudinale de l'activation microgliale	175
4.6.1 Rationnel	175
4.6.2 Objectif	175
4.6.3 Matériel et méthodes.....	176
4.6.4 Résultats	180

4.6.5 Conclusion et perspectives..... 209

Conclusions et Perspectives..... 214

Bibliographie..... 217

Annexe 1.....251

Annexe 2.....252

Annexe 3.....253

Abréviations

AAL Automated Anatomical Labeling
ACP Atrophie Corticale Postérieure
ADN Acide désoxyribonucléique
ADNI Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
ApoE Apolipoprotéine-E
ApoE- ϵ 4 Variant 'epsilon-4' de l'ApoE
APP Amyloid precursor protein
A β Peptide beta-amyloïde
BHE Barrière Hémato Encéphalique
DNF Dégénérescences NeuroFibrillaires
EOAD Early Onset Alzheimer's Disease
FDG Fluoro-desoxyglucose
DCL Démence à Corps de Lewy
DFT Démence Fronto-Temporale
GWAS Genome Wide Association Studies
HTA Hypertension Artérielle
IHC ImmunoHistoChimie
INSERM Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRM Imagerie par résonance magnétique
LCR Liquide Céphalo Rachidien
MA Maladie d'Alzheimer
MAP Microtubule associated proteins
MCI Mild cognitive impairment
MCJ Maladie de Creutzfeld Jacob
NINCDS-ADRDA National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke - Alzheimer Disease and Related Disorders Association
SNC Système Nerveux Central
SUV : Standart Uptake Value
SUV_r : Standart Uptake Value ratio
TEP Tomographie par Emission de Positrons
TSPO Translocator Protein
VBM Voxel Based Morphometry

Index des illustrations

Figure 1-1: Différentes voies de clivages de la protéine APP, issu de Querfurth and LaFerla, 2010	17
Figure 1-2: Dépôts diffus d'amyloïdes, immuno-marquage anti A β issu de Duyckaerts et al., 2009	18
Figure 1-3: Dépôts amyloïdes organisés en plaque séniles marqué à l'anticorps anti-A β issu de Duyckaerts et al., 2009	18
Figure 1-4: Dépôts amyloïdes dans l'interstitium des cellules lisses des vaisseaux.....	18
Figure 1-5: Stades de Thal, issu de Thal et al., 2002	19
Figure 1-6: Stades de Braak, issu de Villemagne et al., 2015	21
Figure 1-7: Cellules microgliales au sein d'une plaque amyloïde issu de Heneka et al., 2015	23
Figure 1-8: Odds ratio de développer une MA au cours du temps en fonction du génotype ApoE, issu de Farrer et al., 1997	25
Figure 1-9: Schéma de la cascade amyloïde, traduite de Selkoe, 2005	29
Figure 1-10: Différents stades d'atrophie hippocampique, d'après l'échelle visuelle de Scheltens	36
Figure 1-11: Evolution de la la perte du MMSE en fonction du MMSE initial, issu de Mendiondo et al., 2000	48
Figure 3-1: Quantification de l'atrophie chez les sujets MA à début jeune et à début tardif selon Möller et al., 2013.	72
Figure 4-1: Organisation du système lymphatique cérébral, adapté de Louveau, Harris, et al., 2015	101
Figure 4-2: Modifications morphologique de la cellule microgliale au cours de son activation, selon Stence et al., 2001	106
Figure 4-3: Examen neuropathologique montrant des cellules microgliales (en bleu) au sein de dépôts amyloïdes (en marron) dans le cortex pariétal d'une sujet MA, issu de Heneka et al., 2015	109
Figure 4-4: Cellules microgliales activées (en vert) au sein d'une plaque amyloïde (en rouge) sur une coupe cérébrale d'une souris transgénique APP/PSEN1 , issu de Heneka et al., 2015	110
Figure 4-5: Différentes hypothèses du rôle de TREM2 dans la MA (illustration issue de Colonna and Wang, 2016	111
Figure 4-6: Phagocytose du peptide A β selon Heneka et al., 2015	114
Figure 4-7: Hypothèse d'un dysfonctionnement de la microglie selon Prokop et al., 2013	117
Figure 4-8: Modélisation des modification objectivées à l'examen neuro-pathologique d'un sujet MA en comparaison à un témoin, issus de Davies et al., 2016	118
Figure 4-9: Différentes étapes de l'examen TEP	120
Figure 4-10: Illustration d'une coïncidence fortuite (A) et d'une coïncidence diffuse (B) (issue des cours d'Irène Buvat, http://www.guillemet.org/)	122
Figure 4-11: Complexe protéique TPSO issu de Rupprecht et al., 2010	123
Figure 4-12: Représentation de l'évolution de la concentration de radioactivité au sein des tissus au cours d'un examen TEP, issu de Heurling et al., 2017	132
Figure 4-13: Schématisation d'un modèle compartimental à partir de la fonction d'entrée (Cp)	133
Figure 4-14: Modèle à deux compartiments. pl=concentration dans le plasma, Cnd= fixation non déplaçable, Cs=fixation spécifique, issu de Rizzo et al., 2014	134
Figure 4-15: Différentes fixations du ligand TSPO dans le parenchyme cérébral, issu de Turkheimer et al., 2015..	135
Figure 4-16: Illustration de l'augmentation de l'affinité apparente du ligand TSPO à proximité de la BHE, issu de Turkheimer et al., 2015	135
Figure 4-17: Modèle compartimental incluant le paramètre Cvasc issu de Wimberley et al., 2017	136
Figure 4-18: Illustration du modèle compartimental de la région d'intérêt et de la région de référence	138

Index des tableaux

Tableau 1.1: Récapitulatif des biomarqueurs « physiopathologiques » et de « perte neuronale » dans la MA	33
Tableau 1.2: Définition des sujets MA avec déclin « rapide » inspiré de Barocco et al., 2017	51
Tableau 3.1: Hétérogénéité des présentations cliniques de 125 sujets MA jeunes selon Mendez et al., 2012.....	69
Tableau 3.2: Etudes en VBM comparant les patterns d'atrophie entre MA à début jeune (MAJ), MA à début tardif (MAT) avec des témoins appariés (Témoins Jeunes, TJ et Témoins Agés, TA)	71
Tableau 3.3: Synthèse des études analysant la morphologie des sillons corticaux chez les sujets MA.	78
Tableau 4.1: Différents rôles supposés de la protéine TSPO selon Papadopoulos et al., 2006	124
Tableau 4.2: Différents ligands synthétiques du TSPO et leur affinité (Kd) pour la protéine TSPO.....	128
Tableau 4.3: Tableau récapitulatif des études transversales analysant la fixation TSPO dans la MA, utilisant différents ligands	144

Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) est la première cause de démence dégénérative. Elle est définie par l'accumulation anormale des protéines Tau et amyloïdes, constituant des plaques amyloïdes. Alors que l'atteinte neuro-pathologique de la MA est stéréotypée chez les malades, son expression clinique et son pronostic sont hétérogènes. Les facteurs modulant l'expression de la maladie sont actuellement peu connus.

Dans ce travail, nous avons analysé deux facteurs modulateurs de l'expression de la maladie : l'âge et l'activation microgliale que nous avons étudié au sein d'une population de sujets atteints de la MA (aux stades débutant et sévère) et de témoins, définis sur des critères diagnostiques clinico-biologiques.

Nous avons tout d'abord analysé l'effet de l'âge sur la modification de la morphologie des sillons corticaux au cours de la MA. Nous avons mesuré l'ouverture des sillons corticaux ainsi que le volume hippocampique sur l'IRM cérébrale de sujets MA jeunes (<65 ans), de sujets MA plus âgés (>65 ans) ainsi que chez des sujets témoins appariés à l'âge. Dans un second temps, nous avons étudié l'activation microgliale en quantifiant la fixation du ligand [¹⁸F]-DPA-14, grâce à la tomographie par émission de positrons (TEP) au sein d'une population de sujets MA et de témoins suivis cliniquement pendant deux ans. Finalement, nous avons mesuré et comparé l'évolution de l'activation microgliale au cours du temps entre des sujets MA et des témoins, qui ont bénéficié de la réalisation d'un second examen TEP.

Nos hypothèses étaient (1) que l'étude de la morphologie des sillons corticaux était plus performante que la mesure du volume hippocampique pour distinguer les formes jeunes de MA des formes du sujet âgé, (2) qu'en comparaison aux témoins, l'activation microgliale était plus importante chez les sujets MA et qu'elle influait sur la progression clinique de la maladie, et (3) qu'il existait différents profils évolutifs d'activation microgliale.

Nos résultats montrent (1) que la mesure de l'ouverture des sillons corticaux est un meilleur marqueur diagnostique que la mesure du volume hippocampique dans le groupe de sujets MA jeune, dès le stade débutant de la maladie. A l'inverse, elle entraîne un risque de diagnostic par excès chez le patient de plus de 65 ans, où l'effet de l'âge se confond avec celui de la maladie ; (2) l'activité microgliale est augmentée précocement au cours de la MA et est associée à une stabilité cognitive

et fonctionnelle de la MA. Finalement, (3) qu'il existe différents profils d'activation microgliale au cours du temps, avec des retentissements distincts sur la progression de la MA.

Au total, ces travaux confirment l'hétérogénéité de la maladie d'Alzheimer. L'étude des effets de l'âge et de l'activation microgliale au sein d'une population atteinte d'une MA met en évidence des sous-types de malades avec une expression et des trajectoires évolutives distinctes ; les sujets jeunes présentent une expression corticale de la maladie plus étendue et les sujets avec une faible activation de la microglie ont une dégradation fonctionnelle et cognitive plus sévère.

Ces facteurs de variabilité ouvrent des pistes de recherche clinique mais aussi thérapeutiques. Ils pourraient être pris en compte dans les protocoles thérapeutiques ultérieurs.

Ce travail de thèse a donné lieu aux publications et présentations suivantes :

1. Hamelin L, Bertoux M, Bottlaender M, Corne H, Lagarde J, Hahn V, Mangin JF, Dubois B, Chupin M, de Souza LC, Colliot O, Sarazin M. Sulcal morphology as a new imaging marker for the diagnosis of early onset Alzheimer's disease. *NeurobiolAging*. 2015 Jul 15. pii: S0197-4580(15)00375-9. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.019.

Cet article a également donné lieu à un poster au Congrès de l'American Academy of Neurology (AAN), Philadelphie, 2014.

2. Hamelin L, Lagarde J, Dorothée G, Leroy C, Labit M, Comley A, Cruz de Souza L, Corne H, Dauphinot L, Bertoux M, Dubois M, Gervais P, Colliot O, Potier M-C, Bottlaender M, Sarazin M. Early and protective microglial activation in Alzheimer's Disease: A prospective study using [¹⁸F] DPA-714 PET imaging. *Brain* 139: 1252-64 doi: 10.1093/brain/aww017

Cet article a également donné lieu à un poster et présentation orale à la session "Emerging Science" au Congrès de l'American Academy of Neurology (AAN), Washington, 2015.

3. Hamelin L, Lagarde J, Dorothée G, Potier MC, Corlier F, Kuhnast B, Caillé F, Dubois B, Fillon L, Chupin M, Bottlaender M, Sarazin M. Distinct dynamic profiles of microglial activation are associated with progression of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018 Mar 28. doi: 10.1093/brain/awy079. [Epub ahead of print] PubMed PMID:29608645.

Chapitre 1- Introduction sur la maladie d'Alzheimer

1.1 Epidémiologie

La maladie d'Alzheimer est la première cause de démence dégénérative. Le principal facteur de risque est l'âge.

L'augmentation de l'espérance de vie, combinée au vieillissement de la génération des « baby-boomers » contribue à l'augmentation du nombre de sujets malades. Dans les années 1980 Manton et al. décrivait la maladie d'Alzheimer comme « l'épidémie silencieuse » (Manton *et al.*, 2005).

1.1.1. Prévalence et incidence des démences dans le monde dans le monde

Le rapport mondial Alzheimer 2015 de l'ADI (Alzheimer's Disease International) chiffre à 900 millions le nombre de personnes âgées de plus de 60 ans dans le monde. Entre 2015 et 2050, ce chiffre devrait augmenter de 56% dans les pays à revenus élevés, de 160% dans les pays à revenus moyens et de 239% dans les pays à revenus faibles.

L'âge étant un des principaux facteurs de risque de démence, la prévalence des démences dans le monde est exponentielle :

En 2015, 46.8 millions de personnes vivent avec une démence (un nouveau cas toutes les 3 secondes) et ce chiffre va doubler tous les 20 ans atteignant une estimation de 131 millions de personnes souffrant de démence en 2050.

Bien que le vieillissement de la population s'accompagne d'une augmentation du nombre des démences, plusieurs études récentes soulignent néanmoins l'influence bénéfique d'interventions de santé publique sur la prévalence de démence.

Wu et al (Wu *et al.*, 2016) synthétisent 5 études européennes comparant l'incidence de nouveaux cas de démence entre plusieurs cohortes à des périodes temps différents (années 1980 et années 2010) :

- Dans la sous-analyse de l'étude de Rotterdam (Schrijvers *et al.*, 2012), ont été comparées les incidences de démence dans 2 cohortes indépendantes d'habitants de 60 à 90 ans, une débutant en 1990 et l'autre en 2000. Cette étude retrouve une incidence de démence plus faible en 2000 qu'en 1990. Bien que la prévalence du diagnostic d'obésité et de

l'hypertension artérielle ait augmenté, ces facteurs de risques de démence étaient également mieux traités. Les données d'imagerie retrouvaient également une atrophie et atteinte microvasculaire moins importante sur la cohorte ayant débuté en 2000.

- Dans l'étude anglaise (n=7500 sujets), on observe également une diminution du nombre de nouveaux cas de démence entre les années 1989-1994 et 2008-2011, associée à un meilleur niveau d'éducation et une meilleure prévention des facteurs de risque cardiovasculaires, et ce malgré un taux de survie aux accidents vasculaires cérébraux croissant (Matthews *et al.*, 2013).
- Des résultats similaires sont retrouvés dans deux études suédoises (Qiu *et al.*, 2013; Wiberg *et al.*, 2013) et une étude espagnole (Lobo *et al.*, 1995).

Wu et al attribue la baisse de la prévalence de démence depuis environ 10 ans à de nombreux facteurs : au meilleur niveau d'éducation, responsable d'habitudes de vie plus saines (tabac, alimentation) ainsi qu'à une meilleure prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires.

1.1.2. Prévalence et incidence de la maladie d'Alzheimer en France

L'Agence de Santé Publique estime à 770 000 le nombre de sujets atteints par la maladie d'Alzheimer en France. Ce chiffre est probablement inférieur au nombre réel en raison de la sous-estimation du nombre de personnes diagnostiquées après l'âge de 70 ans. En effet, le rapport européen Alcove estime la fréquence d'absence de diagnostic à 50% au-delà de 70 ans. Les raisons de ce sous diagnostic sont multiples : refus de soin, institutionnalisation en EPHAD sans diagnostic, populations socialement vulnérables, hostilité à la médicalisation dans certains milieux culturels ou religieux. Une estimation plus réelle s'approcherait de 800 000 à 1.2 millions de personnes atteintes.

La prévalence de la maladie augmentant avec l'âge, et l'espérance de vie s'allongeant, plus de 1.3 million personnes seront touchées en 2020. Les travaux récents d'une équipe française sur la cohorte PAQUID (étude prospective sur une cohorte de 3777 sujets de plus de 65 ans, étudiant le vieillissement) prévoient une augmentation de 75% des cas de démence dans la population

générale entre 2010 et 2030, en se basant sur une augmentation de l'espérance de vie de 3.5 ans chez les hommes et de 2.8 ans chez les femmes. Ce pourcentage d'augmentation atteint plus de 200% chez les plus de 90 ans, la maladie d'Alzheimer représentant 60 à 70% des cas (Jacqmin-Gadda *et al.*, 2013). Ils soulignent dans leurs projections qu'une intervention de santé publique visant à diminuer la prévalence de l'hypertension artérielle permettrait de diminuer la mortalité ainsi que les taux d'incidence.

Une étude récente sur une cohorte d'agriculteurs français (incluant près de 1500 sujets) décrit une chute de 40% de la prévalence de MA au cours des deux dernières décennies, associée à une meilleure éducation et une prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires (Pérès *et al.*, 2017). Au total, bien que le vieillissement de la population entraîne une augmentation du nombre de sujets atteints, la maladie d'Alzheimer reste accessible à des interventions de santé publique.

1.2 Neuropathologie

Sur le plan macroscopique, la maladie d'Alzheimer est responsable d'une atrophie cérébrale, avec atrophie des circonvolutions cérébrales, d'un élargissement des sillons ainsi que d'une dilatation ventriculaire. La topographie de l'atrophie est prédominante dans le lobe temporal interne.

Sur le plan microscopique, plusieurs lésions élémentaires caractérisent la maladie d'Alzheimer.

1.2.1 Les dépôts amyloïdes

- Définition

Les dépôts amyloïdes sont l'accumulation extracellulaire du peptide A β amyloïde.

- Origine et composition

Le peptide A β est issu du clivage de sa protéine précurseur, la protéine APP (Amyloid Precursor Protein). La protéine APP est une protéine transmembranaire de grande taille, qui est séquentiellement clivée par des enzymes selon deux voies distinctes :

- Une voie catabolique non amyloïdogénique, la plus fréquente; elle met en jeu l'action d'une α sécrétase et ne produit donc pas de peptide amyloïde,
- Une voie catabolique amyloïdogénique au décours de laquelle agissent successivement deux enzymes : (1) un premier clivage est réalisé par une β sécrétase, appelée BACE 1, qui induit la production d'un large fragment membranaire. (2) Celui-ci est secondairement clivé par une γ sécrétase (complexe de quatre protéines et dont le centre catalytique est préséniline 1). Ce clivage conditionne la longueur et la nature du segment de l'extrémité C terminale du peptide amyloïde. Sont ainsi produits des peptides solubles dont les tailles sont variables (de 39 à 43 acides aminés).

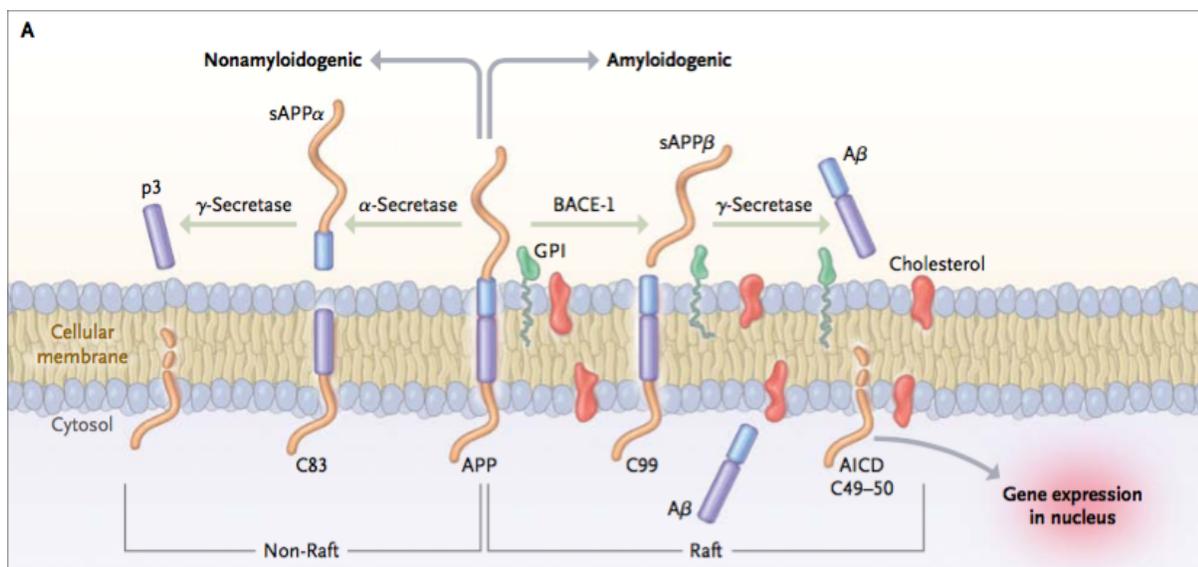


Figure 1-1: Différentes voies de clivages de la protéine APP, issu de Querfurth and LaFerla, 2010

Les peptides amyloïdes solubles les plus fréquents sont les peptides A β 40 (40 amino-acides) suivi des peptides A β 42 (42 amino-acides). Dans les conditions physiologiques, ils sont normalement métabolisés et dégradés.

Cette dégradation est inefficace dans la maladie d'Alzheimer de type sporadique (sans transmission mendélienne évidente). L'augmentation de la concentration du peptide amyloïde non métabolisé et hydrophobe va entraîner son agrégation en différentes formes, qui peuvent coexister : oligomères solubles (2 à 6 peptides) et polymères. Ces formes solubles d'A β peuvent subir une transformation conformationnelle en feuilletts β plissés peu solubles et former les plaques amyloïdes.

Le peptide A β 42, en raison de sa forte propension à s'agréger en fibrille et son hydrophobie, est le principal constituant des plaques amyloïdes. Sous sa forme soluble, il est le peptide la plus toxique : il a une toxicité synaptique, affecte les processus de potentialisation à long terme.

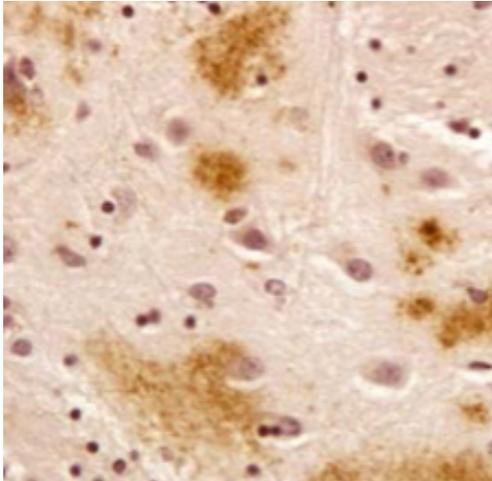


Figure 1-2: Dépôts diffus d'amyloïdes, immuno-marquage anti A β issu de Duyckaerts et al., 2009

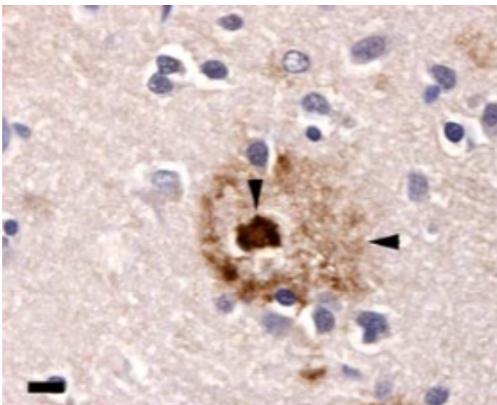


Figure 1-3: Dépôts amyloïdes organisés en plaque séniles marqué à l'anticorps anti-A β issu de Duyckaerts et al., 2009

Dans la plupart des cas (environ 80%), une atteinte micro-vasculaire accompagne l'atteinte parenchymateuse au cours de la maladie, bien qu'il soit également possible que les dépôts amyloïdes se déposent exclusivement dans les vaisseaux. C'est le peptide A β 40, plus soluble, qui s'accumule préférentiellement dans l'interstitium des cellules lisses de la media des vaisseaux, constituant l'angiopathie amyloïde (contrairement à l'A β 42 qui se situe préférentiellement au sein des plaques amyloïdes, dans le parenchyme cérébral).



Figure 1-4: Dépôts amyloïdes dans l'interstitium des cellules lisses des vaisseaux.

- Distribution topographique

Les plaques amyloïdes se distribuent préférentiellement dans l'isocortex. Cinq stades de progression sont décrits par Thal et al (*Figure 1-5*) :

- (1) Un premier stade isocortical,
- (2) Extension limbique vers le cortex entorhinal, l'hippocampe, l'amygdale, l'insula et les cortex cingulaires
- (3) Noyaux sous corticaux (striatum, noyaux cholinergiques du tronc, thalamus et hypothalamus, substance blanche),
- (4) Noyaux rouges, substance noire, formation réticulaire médullaire, colliculi
- (5) Dépôts dans le tronc et le cervelet

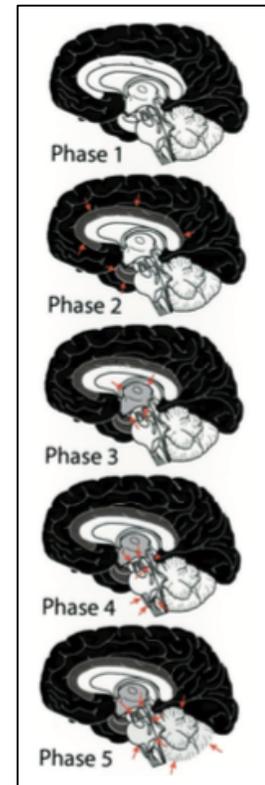


Figure 1-5:Stades de Thal, issu de Thal et al., 2002

L'angiopathie amyloïde se retrouve majoritairement dans les petits capillaires corticaux et dans les artères de taille moyenne, mais aussi et de façon plus importante dans les petites artères leptoméningées. Les veines, veinules et artères de la substance blanche sont rarement atteintes. Pour des raisons inconnues, les régions pariétales postérieures et occipitales sont les plus touchées avec une relative préservation des lobes frontaux et temporaux.

- Corrélation anatomo-clinique

Les études clinico-pathologiques ne mettent pas en évidence de corrélation entre la présence de dépôts amyloïdes (sous sa forme soluble ou sous la forme de plaque amyloïde) et les symptômes, la sévérité ou la durée de la maladie. Dans une région atteinte précocement au cours des stades de Thal, comme l'isocortex temporal, la charge amyloïde atteint un plateau peu après le début des symptômes voire avant les premiers symptômes (Ingelsson *et al.*, 2004).

Dans l'angiopathie amyloïde, les dépôts amyloïdes sont directement toxiques pour les cellules endothéliales et pour les muscles lisses de la média. Il s'agit d'un facteur fragilisant l'intégrité vasculaire, responsable de complications hémorragiques au niveau lobaire. En dehors de cette complication, l'angiopathie amyloïde est le plus souvent asymptomatique et diagnostiquée post mortem. Plusieurs études longitudinales avec examen neuropathologique ont montré néanmoins que la présence d'angiopathie amyloïde était associée au déclin cognitif dans la MA (Arvanitakis *et al.*, 2011; Boyle *et al.*, 2015).

1.2.2 Les dégénérescences neuro fibrillaires (DNF)

- Définition

Il s'agit de dépôts intra-neuronaux de paires de filaments appariés en hélice d'environ 10 nm de diamètre et composées de la protéine Tau (Tubuline Associated Unit), anormalement pliée et phosphorylée. Différentes isoformes de la protéine Tau sont normalement présentes dans les cellules et dans les axones.

- Origine et composition

La protéine Tau appartient à la famille des MAP (Microtubule Associated Proteins). Elle se présente sous différentes isoformes, issues de l'épissage alternatif de son ARN messenger (gène *MAPT*), qui aboutit à la formation de 3 ou 4 répétitions (3R ou 4R). La taupathie dans la MA est caractérisée par une accumulation de protéine Tau d'isoformes 3R et 4R, avec un ratio 3R/4R égal à un, comme on l'observe dans les situations physiologiques.

Le rôle physiologique de la protéine Tau est de maintenir l'architecture neuronale en s'associant et en stabilisant les microtubules. Elle permet également d'optimiser les transports vésiculaires le long de l'axone. Dans la MA, la protéine Tau est transloquée dans le compartiment somato-dendritique où elle est anormalement phosphorylée. Cette phosphorylation modifie ses capacités fonctionnelles : la protéine Tau se dissocie des microtubules, désorganisant le transport vésiculaire intraneuronal et responsable d'une dysfonction synaptique puis de la mort neuronale.

- Distribution topographique

La propagation des DNF est stéréotypée sur le plan spatio-temporel. Elle est décrite par les stades de Braak (*Figure 1.6*)

-stade 1 : atteinte du cortex transentorhinal et entorhinal, mais également de noyaux du tronc cérébral comme le noyau basal de Meynert (Braak *et al.*, 2011).

-stade 2 : cortex entorhinal avec atteinte de la région CA1 de l'hippocampe

-stade 3 : accumulation dans les structures limbiques (subiculum et formation hippocampique)

-stade 4 : atteinte de l'amygdale, du thalamus et claustrum

-stade 5-6 : atteinte de toutes les aires isocorticales, associatives puis finalement primaires.

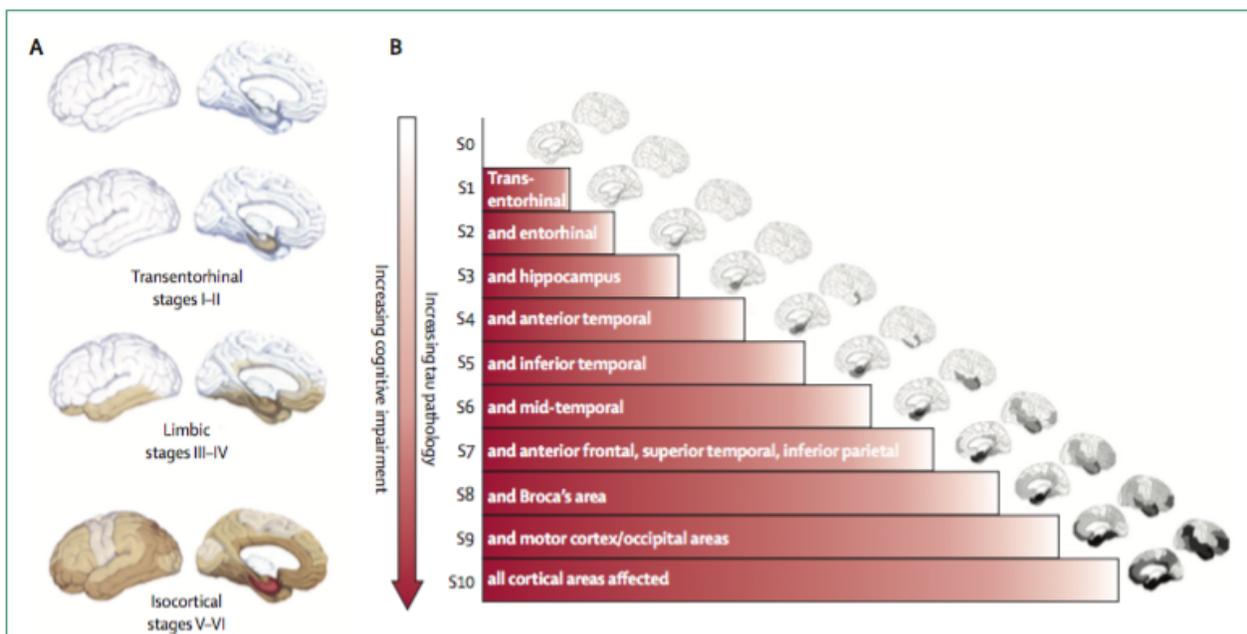


Figure 1-6 : Stades de Braak, issu de Villemagne et al., 2015

Une propagation de proche en proche des DNF a récemment été décrite comme « prion-like » (Jucker and Walker, 2013).

- Corrélation anatomo-clinique

Contrairement aux dépôts parenchymateux de protéine amyloïde, de multiples études neuropathologiques mettent en évidence une corrélation entre la distribution et la quantité de DNF et la présentation clinique de la MA. L'atteinte prédominante de la mémoire épisodique, souvent

inaugurale de la maladie d'Alzheimer est associée à l'atteinte initiale temporale interne des DNF. L'extension des DNF aux aires associatives isocorticales explique l'atteinte secondaire des autres fonctions cognitives : fonctions exécutives (signe de l'atteinte du cortex préfrontal), troubles praxiques (cortex pariétal), navigation visuo-spatiale (cortex occipito-pariétal) et visuo-perceptive (cortex occipito-temporal) et mémoire sémantique (cortex temporal antérieur) formant le syndrome démentiel complet. L'atteinte tardive des aires isocorticales primaire motrices, sensibles et visuelles reflète la relative préservation des fonctions corticales primaires au cours de la maladie.

1.2.3 Perte neuronale et synaptique

La perte neuronale est à l'origine de l'atrophie cérébrale observée au cours de la MA. Le schéma régional de cette atrophie correspond à celui de DNF. Dans une même région, les pertes neuronales sont parfois plus importantes que le nombre de DNF et mieux corrélées aux symptômes cliniques.

Au delà de la perte neuronale, il existe également une perte synaptique au cours de la MA. On observe une diminution du nombre de synapses hippocampiques, corrélée aux premiers symptômes cognitifs. La diminution du nombre de protéine vésiculaire synaptophysine présynaptiques est d'environ 25%. Au cours de la maladie, la perte synaptique dépasse la perte neuronale et corrèle le mieux aux stades de démence.

1.2.4 Réaction astrocytaire et activation microgliale.

Pendant longtemps, les mécanismes de réaction astrocytaire et d'activation microgliale dans la MA ont été considérés comme des épiphénomènes ne survenant qu'à un stade avancé de la maladie. Plusieurs études montrent que des astrocytes réactifs ainsi que des cellules microgliales activées sont présentes autour des plaques amyloïdes (McGeer *et al.*, 1988; Akiyama *et al.*, 2000). Le rôle exact de ces cellules gliales, délétère ou bénéfique, ainsi que leur lien avec les autres lésions élémentaires de la MA n'est pas encore clairement établi.

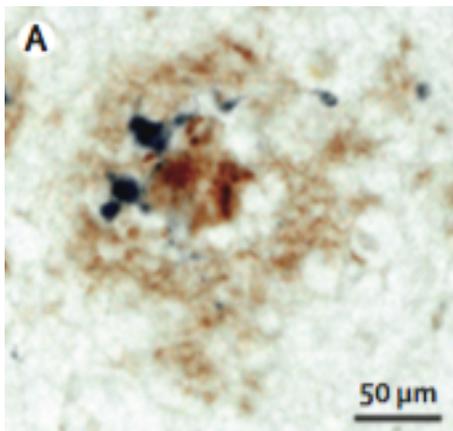


Figure 1-7 : Cellules microgliales au sein d'une plaque amyloïde issu de Heneka *et al.*, 2015

1.3 Génétique de la maladie d'Alzheimer

Dans une étude réalisée chez 11884 paires de jumeaux, l'héritabilité de la maladie d'Alzheimer est estimée entre 58% et 79% (Gatz *et al.*, 2006).

1.3.1 Formes autosomiques dominantes

Les formes génétiques, autosomiques dominantes sont rares, elles ne représentent que 1.5 à 2% des maladies d'Alzheimer et touchent environ 1000 personnes en France. Elles ont la particularité de survenir à un âge jeune, entre 40 et 60 ans.

Trois mutations autosomiques dominantes ont été découvertes dans les années 1980/1990; elles sont monogéniques :

- La mutation de la protéine précurseur de l'APP sur le chromosome 21
- La mutation de la protéine Preséneline 1, PSEN1 sur le chromosome 14 (la plus fréquente)
- La mutation de la protéine Preséneline 2, PSEN2 est plus exceptionnelle

Ces trois mutations ont pour point commun une production excessive de protéine amyloïde. Une nouvelle mutation a plus récemment été décrite chez des sujets plus âgés, sur le gène SORL1, qui interagit avec la protéine ApoE, et qui dirige le transport de l'APP vers les endosomes pour les recycler. La mutation de SORL1 affecte cette voie de recyclage, et l'APP est dérivée dans la voie des sécrétase β puis γ (Rogaeva *et al.*, 2007).

Dans les formes sporadiques, les plus fréquentes, il n'existe pas de preuve de transmission génétique mendélienne, mais plutôt des susceptibilités génétiques individuelles.

1.3.2 Facteurs de susceptibilité génétique

- Gène de l'Apoprotéine E

Le facteur de risque génétique le plus décrit dans la maladie d'Alzheimer est le phénotype du gène de l'Apolipoprotéine E (ApoE). Cette protéine, codée sur le chromosome 19 se présente sous la forme de deux allèles, ayant chacune 3 différentes isoformes différentes (Apo ϵ 2, Apo ϵ 3 ou Apo ϵ 4).

La protéine ApoE est exprimée dans de nombreux organes, mais son expression prédomine au niveau du foie et du cerveau. Au niveau cérébral, ce sont les cellules nerveuses non neuronales, comme les astrocytes et la microglie qui l'expriment le plus (Grehan *et al.*, 2001; Xu *et al.*, 2006). L'ApoE est impliquée dans l'endocytose de lipoprotéines (le cholestérol en particulier), en tant que ligand récepteur, permettant leur transport dans le cerveau (Kim *et al.*, 2009). L'ApoE est également impliquée dans la synaptogénèse et plasticité synaptique (Holtzman *et al.*, 2012).

Dans la maladie d'Alzheimer, une méta-analyse regroupant 5930 sujets montre que la présence d'une ou de deux allèle Apo ϵ 4 augmente le risque de développer la maladie (de 3 à 5 fois si un seul allèle est présente et de plus de 12 fois si cet allèle est présent deux fois, voir *Figure 1.8*) (Farrer *et al.*, 1997)

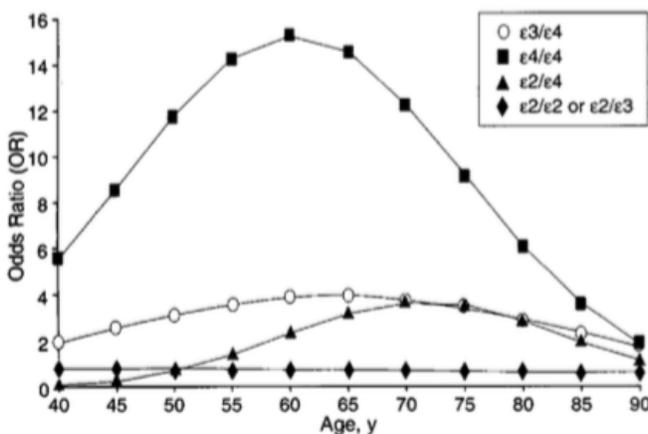


Figure 1-8:Odds ratio de développer une MA au cours du temps en fonction du génotype ApoE, issu de Farrer et al., 1997

La présence d'un allèle ϵ 4 est associé à une accumulation de protéine A β . Une grande série autopsique de 296 sujets montre qu'il existe une association entre la présence de deux allèles ϵ 4 et le nombre de plaque neuritiques (Tiraboschi *et al.*, 2004). De même, dans une étude réalisée sur 283 témoins asymptomatiques (Castellano *et al.*, 2011), le nombre de sujets ayant un taux de

protéine A β 42 dans LCR inférieur à 500 (considéré comme pathologique) est plus important chez les sujets ϵ 4/ ϵ 4 (par rapport aux autres isoformes ϵ 3/ ϵ 4, ϵ 3/ ϵ 3, ϵ 2 n'étant pas analysée car exceptionnelle). Le groupe de sujets ϵ 4/ ϵ 4 avait également la charge amyloïde corticale globale la plus élevée à l'imagerie en Tomographie par Emission de Positons au Pittsburg compound C (TEP-PiB) réalisée dans les deux ans après la ponction lombaire chez 153 de ces sujets. Ces résultats attestent d'un taux anormalement élevé de protéines amyloïdes dans le cerveau des sujets ϵ 4/ ϵ 4. Ces résultats sont répliqués dans d'autres études analysant la charge amyloïde en TEP et le taux d'A β dans le Liquide Céphalo Rachidien (LCR) (Sunderland *et al.*, 2004a; Reiman *et al.*, 2009; Morris *et al.*, 2010).

Plusieurs hypothèses sont avancées quant aux mécanismes responsables de la vulnérabilité des sujets porteur d'une allèle Apo ϵ 4 à développer une MA :

- Castellano et al, dans la seconde partie de leur étude, ont utilisé un modèle de souris amyloïde exprimant les différents isoformes de l'ApoE (souris PDAPP/TRE). Cette étude met en évidence un défaut de clairance de l'A β endogène, sans atteinte de la voie de production endogène de l'APP. Par ailleurs, l'isoforme ϵ 4 de l'ApoE serait lui-même responsable d'une plus grande production d'A β fibrillaire que les autres isoformes (Wisniewski *et al.*, 1994; Castano *et al.*, 1995).
- D'autres mécanismes, non dépendants de l'A β , sont également mis en évidence comme un défaut de plasticité synaptique, l'inflammation, le transport du cholestérol (Holtzman *et al.*, 2012).
- Finalement, certaines études mettent en évidence la vulnérabilité cérébrale des sujets porteurs du génotypage Apo ϵ 4. Dans l'étude de Chang et al, 1187 enfants de 2 à 20 ans ont bénéficié d'un génotypage de l'ApoE ainsi que d'une imagerie cérébrale par IRM 3 teslas. Cette étude montre que les sujets ϵ 4/ ϵ 4 et ϵ 4/ ϵ 2 ont un volume hippocampique plus bas, ainsi qu'une épaisseur corticale plus faible dans la région cingulaire postérieure et temporale, régions vulnérables au cours de la MA (Chang *et al.*, 2016). Des résultats similaires sont trouvés chez 282 sujets de 2 à 6 mois (Dean *et al.*, 2014), et suggère une vulnérabilité développementale de ces régions cérébrales chez les sujets Apo ϵ 4. Finalement, l'étude du métabolisme glucidique en TEP chez des sujets sains Apo ϵ 4 met également en évidence un hypométabolisme pariétal (Langbaum *et al.*, 2010). Néanmoins, l'hypothèse d'un endophénotype génétiquement

déterminé, à risque de développer une MA doit être confronté à des données longitudinales chez ces sujets Apoε4.

- Révolution technique et découverte de nouveaux variants de susceptibilité

Grâce aux progrès des techniques utilisées, le domaine de la génétique est en plein essor depuis quelques années. Le séquençage du génome entier est moins onéreux donc plus accessible, et à très haut débit, il offre la possibilité d'étudier plus de 5 millions de polymorphismes en peu de temps.

Les GWAS (Genome Wide Association Studies) sont des études d'association génomique qui décrivent les variations interindividuelles des nucléotides sur le génome (appelées SNP, « Single Nucleotide polymorphisms »). Il s'agit d'observer la fréquence d'association entre la présence d'un SNP et une maladie, en comparant les SNP des sujets sains et des malades. Une GWAS est une étude sur le génome entier (incluant les régions codantes « exons » et les régions non codantes « introns »), sans hypothèse à priori. Elle permet de mettre en évidence des polymorphismes dits « fréquents », présents chez au moins 1% de la population. Par le grand nombre de comparaisons réalisées, le risque de faux positif est augmenté. Ces études doivent donc être répliquées et ont un seuil de significativité corrigé très bas, de l'ordre de 5×10^{-8} .

Les premières études GWAS réalisées sur la MA ont été décevantes, ne mettant en évidence que le gène de l'ApoE (Coon *et al.*, 2007; Abraham *et al.*, 2008), à cause probablement du manque de puissance statistique (nombre de sujet inclus insuffisant).

En 2009 sont créés à Vienne deux consortiums : l'EADI (European Alzheimer's disease initiative) et le GERAD (Genetic and Environment in Alzheimer Disease), regroupant chacun entre 2000 et 4000 sujets atteints d'une MA et près de 7800 témoins. Les études GWAS de chacun de ces consortiums mettent en évidence, en parallèle, un nouveau variant CLU (Harold *et al.*, 2009; Lambert *et al.*, 2009). Une méta-analyse de ces deux GWAS révèle deux nouveaux variants, CR1 et PICALM. En 2010, le consortium CHARGE s'associe aux deux précédents et met en évidence l'implication des variants BIN 1 et EPHA1 dans la MA (Seshadri *et al.*, 2010) puis ABCA7, CD33 et CD2AP, MS4A en 2011 (Hollingworth *et al.*, 2011).

Finalement, un « méga-consortium » International, l'IGAP (International Genomics of Alzheimer's Project) est créé en 2013, il rassemble tous les précédents et permet ainsi de regrouper une population de près de 17 008 sujets MA et de 37 154 témoins. Cette analyse confirme les

variants déjà décrits et identifie 11 nouveaux déterminants génétiques impliqués dans la maladie d'Alzheimer (Lambert *et al.*, 2013).

La révolution des GWAS est suivie d'une seconde révolution méthodologique et technique, Celle du « Whole Exome Sequencing » (WES). Le WES n'analyse que les exons, la partie codante pour les protéines dans le génome (compression de « EXpressed regiON »), qui ne représente que 1.5% du génome. En restreignant le nombre de polymorphisme étudié, le WES permet d'étudier des mutations plus rares. Cette technique a effectivement permis entre autres de mettre en évidence des variants rares associés à la MA, que l'on pensait réservés aux formes familiales (SORL1, ABCA7), ainsi que la mutation TREM2.

Ces mutations sont globalement associées à des risques relatifs de survenue de la maladie de 1.2 à 1.5, cependant faible comparé au risque relatif de l'ApoE. Néanmoins, leur découverte permet la compréhension de voies physiopathologiques complexes, impliquées dans le développement de la maladie d'Alzheimer (Klunk *et al.*, 2004):

- Ils confirment l'implication de la protéine A β dans la MA avec la découverte des variants CLU et CR1, impliqués, comme la protéine ApoE dans la clairance de l'A β . De même, PICALM, BIN 1, CD2AP sont impliqués dans la modulation de la production d'A β par endocytose de l'APP, ou en dirigeant les vésicules d'endocytose de l'APP vers la route amyloïdogénique (SORL1) ou vers l'efflux de cholestérol (ABCA7, CLU, SORL, ApoE) (Guerreiro and Hardy, 2014).
- Le variant BIN1 interagit avec la protéine Tau en modulant sa toxicité et PICALM est coexprimé avec la protéine Tau (Ando *et al.*, 2013).
- La découverte de ces variants ouvre également l'horizon sur d'autres mécanismes physiopathologiques impliqués dans la MA comme le système immunitaire et le complément (CLU, CR1) et l'activation microgliale (CD33 et TREM2).
- L'analyse des fonctions de ces facteurs de susceptibilité génétique révèle différents clusters, impliqués entre autres dans la réponse immunitaire, l'endocytose, le métabolisme du cholestérol, les lignées cellulaires hématopoïétiques et l'ubiquitination des protéines (Zhang *et al.*, 2013).

1.4 Chronologie et hypothèse physiopathologique

Depuis plus de 10 ans, la principale hypothèse physiopathologique de la maladie d'Alzheimer est celle de la cascade amyloïde.

Cette hypothèse stipule qu'il existe une séquence temporelle débutant par une accumulation du peptide A β , suivi par un dépôt de DNF, puis l'apparition de lésions synaptiques et neuronales. L'accumulation initiale de A β serait secondaire à un défaut de clivage de l'APP ou d'une dysfonction du processus de dégradation.

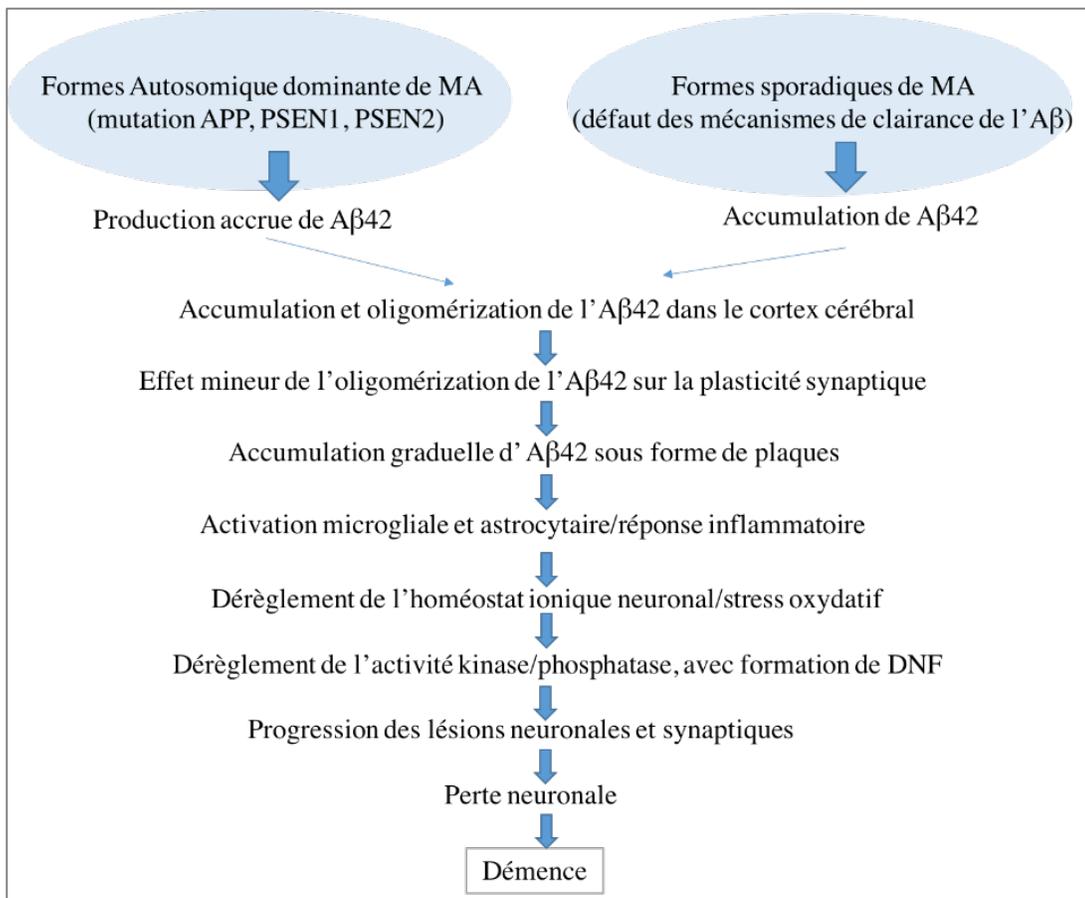


Figure 1-9: Schéma de la cascade amyloïde, traduite de Selkoe, 2005

L'hypothèse de la cascade amyloïde s'appuie sur plusieurs arguments (Hardy and Selkoe, 2002; Musiek and Holtzman, 2015) :

- Cette hypothèse se fonde tout d'abord sur l'observation des formes génétiques autosomiques dominantes (APP, PSEN1, PSEN2) de la maladie qui entraînent une surproduction d'A β puis des DNF, dans un second temps. La responsabilité initiale de l'accumulation de l'A β est confortée par le fait que les mutations de la protéine Tau n'entraînent pas de phénotype de MA mais plutôt une démence fronto-temporale avec syndrome parkinsonien, avec une accumulation de la protéine Tau sans accumulation de protéine amyloïde (Hutton *et al.*, 1998; Poorkaj *et al.*, 1998).
- De plus, dans les formes sporadiques de MA, le génotypage ApoE4 est considéré comme un facteur de risque de développer une MA. Chez ces sujets, plusieurs études ont montré l'augmentation de l'accumulation de la protéine amyloïde (Morris *et al.*, 2010; Vemuri *et al.*, 2010) sans effet sur la protéine Tau (Sunderland *et al.*, 2004). Les modèles animaux ont montré que l'ApoE influence le métabolisme de l'A β , le génotype ϵ 4 étant responsable du dépôt et de l'agrégation de la protéine amyloïde, et son inhibition (génétique ou par anticorps) s'accompagne d'une diminution des dépôts d'A β (Bales *et al.*, 1997).
- Par ailleurs, les sujets atteints de trisomie 21 ont un risque plus élevé de développer une MA (typique sur le plan neuropathologique et clinique) que la population générale. Ces sujets ont également anomalie du chromosome 21, codant pour l'APP.

Néanmoins, plusieurs observations discutent cette hypothèse :

- L'échec des stratégies thérapeutiques visant à agir sur la production d'amyloïde (vaccination, anti-sécrétases) le démontrent, bien que ces résultats négatifs puissent également être expliqués par d'autres limites de ces études (critères de sélection des sujets atteint de MA imprécis, sans preuve physiopathologique de la maladie, mis en route tardive des traitements par rapport au début du dépôts d'A β).
- Par ailleurs, la séquence de la cascade amyloïde n'est que peu étayée : aucun lien causal n'est clairement identifié entre la distribution topographique des dépôts amyloïdes et Tau et la perte neuronale et les symptômes. L'accumulation fibrillaire d'A β débute dans les lobes frontaux et au niveau du précuneus et s'étend de manière centripète, alors que la pathologie Tau débute au niveau temporal interne, dépourvues de plaques (Braak and Braak, 1991; Serrano-Pozo *et al.*, 2011) et s'étend de façon centrifuge.
- De plus, la séquence temporelle des anomalies A β et Tau n'est pas clairement expliquée. En effet, des sujets asymptomatiques, présentant des plaques amyloïdes en excès sans lésions de DNF associées ont été décrits sur le plan neuro-pathologique.

1.5 Diagnostic de la maladie d'Alzheimer

1.5.1 Nouveaux critères diagnostiques

Depuis plus de 25 ans, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) reposait sur les critères cliniques de la « National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke » (NINCDS) et de l'« Alzheimer's Disease and Related Disorders Association » (ADRDA) (McKhann *et al.*, 1984). Ces critères proposent trois niveaux de certitude diagnostique : (a) le diagnostic est définitif si le diagnostic clinique est confirmé par l'examen neuropathologique, (b) le diagnostic est probable si le syndrome clinique est typique mais sans confirmation neuropathologique, et (c) le diagnostic est possible si le syndrome clinique est atypique mais sans autre alternative diagnostique apparent et malgré l'absence de confirmation neuropathologique.

Selon cette définition, le tableau clinique typique de MA associe un déficit de la mémoire épisodique d'installation progressive avec une atteinte d'au moins un autre domaine cognitif et à de possibles symptômes neuro-psychiatriques, entraînant une répercussion dans la vie sociale et l'autonomie de la vie quotidienne. Les critères de la NINCDS-ADRDA proposent la réalisation d'examens de neuro-imagerie (scanner ou IRM cérébrale) afin d'exclure d'autres causes de syndrome démentiel, telles des lésions vasculaires, tumorales, infectieuses, ou encore inflammatoires. Les outils biologiques spécifiques de MA, encore inconnus à l'époque de l'élaboration de ces critères, n'étaient pas requis.

Ces critères présentent plusieurs limites :

- Bien que leur sensibilité et spécificité pour distinguer les sujets ayant une démence due à la MA des sujets sans démence se situent autour de 80 %, leur pertinence pour identifier la MA des autres démences est faible (de 23 à 88 %) (Kazee *et al.*, 1993; Petrovitch *et al.*, 2001).
- Ils ne sont applicables qu'au stade clinique de syndrome démentiel, à l'heure où il est nécessaire d'identifier la MA à un stade débutant, stade qui précède le syndrome démentiel et qui se présente sous la forme d'un trouble cognitif léger (dénommé communément MCI pour Mild Cognitive Impairment) de type amnésique.

En vue de traitements pouvant modifier le cours évolutif de la MA, des outils diagnostiques précoces (dès le stade MCI) et robustes sont indispensables, d'autant plus qu'à ce stade, les symptômes sont subtils et peuvent se confondre avec d'autres processus étiologiques pathologiques,

voire physiologiques.

La découverte des marqueurs biologiques, reflet des lésions neuropathologiques caractéristiques de la maladie, a permis de passer le cap du diagnostic précoce. La possibilité d'appuyer le raisonnement diagnostique sur des marqueurs physiopathologiques, tels que les biomarqueurs du LCR et l'imagerie amyloïde en TEP-PiB, a ouvert le champ du diagnostic étiologique, sortant la MA de la simple description phénotypique clinique, qui représentait jusque-là la seule base du diagnostic de la MA.

La démarche diagnostique de la MA a ainsi évolué vers une démarche clinico-biologique. Cette approche combinée clinique, de neuroimagerie et biologique permet d'améliorer la qualité du diagnostic dès le stade de MCI. En 2011, les groupes de travail du National Institute of Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) publient de nouveaux critères diagnostiques de la MA au stade de démence et de MCI. Ils incluent les nouveaux marqueurs biologiques/physiopathologiques (Albert *et al.*, 2011):

<i>Biomarqueurs « physiopathologiques »</i> <i>Reflet de la pathologie amyloïde sous-jacente</i>	<i>Biomarqueurs « d'agression neuronale »</i> <i>Reflet de la perte neuronale et/ou synaptique</i>
<ul style="list-style-type: none">• Diminution du peptide amyloïde Aβ42 dans le LCR.• Accumulation pathologique des dépôts cérébraux d'Aβ42 (fibrillaire ou plaques amyloïde) au TEP-PiB.	<ul style="list-style-type: none">• Augmentation de la protéine Tau et sa forme phosphorylée dans le LCR.• IRM: Atrophie hippocampique et taux d'atrophie cérébrale.• Hypométabolisme à la TEP au ¹⁸FluoroDeoxyDlucose (FDG).

Tableau 1.1: Récapitulatif des biomarqueurs « physiopathologiques » et de « perte neuronale » dans la MA

Ces biomarqueurs apportent des informations diagnostiques distinctes mais complémentaires : le diagnostic de MA ne saura être retenu que face à des arguments en faveur de la pathologie amyloïde et de la pathologie Tau (Prestia *et al.*, 2015). Ils aident au raisonnement diagnostique en dévoilant le mécanisme étiologique sous-jacent et ce, dès le stade précoce de MCI.

La combinaison de ces biomarqueurs est la plus pertinente : une étude multicentrique montre que tous les sujets ayant un trouble cognitif léger, associé à une atrophie hippocampique ainsi qu'à un hypométabolisme temporo pariétal au PET-FDG et à des anomalies de l'A β dans le LCR développeront tous une MA au cours du le suivi, contrairement aux sujets chez qui ces marqueurs sont normaux (Prestia *et al.*, 2013).

1.5.2 Biomarqueurs topographiques

- Evaluation clinique et neuropsychologique

Malgré l'apparition de marqueurs biologiques et d'imagerie, l'évaluation clinique et neuropsychologique reste au centre du diagnostic de la MA.

Dans le cadre d'une MA dite « typique », le phénotype clinique est un trouble inaugural et progressif (de plus de 6 mois) de la mémoire épisodique. Cette atteinte est en lien avec l'atteinte le plus souvent précoce des formation hippocampiques et parahippocampique par les DNF.

Le processus de mémorisation se divise en trois étapes : (1) l'encodage, sensible au déficit d'attention et de mémoire de travail puis (2) le stockage, sensible à l'atteinte hippocampique, qui permet la consolidation des informations au long terme et (3) la récupération, nécessitant l'intégrité des fonctions exécutives impliquées dans la mise en place de stratégies.

Les tests neuropsychologiques les plus adaptés à l'évaluation d'un sujet MA sont ceux qui testent la mémoire épisodique par un rappel différé, en s'assurant au préalable de l'étape d'encodage. En effet, des troubles de l'encodage, observés dans d'autres pathologies (pathologie dégénératives sous cortico frontale, maladie fronto-temporales, aphasies) peuvent avoir un impact négatif sur les performances du rappel différé.

Le meilleur test permettant d'évaluer les trois étapes de mémorisation est le test du RL/RI 16 (Rappel Libre/Rappel Indiqué sur 16 items). Ce test est composé de 16 mots appartenant à 16 catégories sémantiques différentes et comprend successivement une phase de contrôle de l'encodage avec un rappel indicé immédiat, puis trois essais successifs de rappels libres et indicés, une phase de rappels libres et indicés différés dans le temps (20 minutes), suivie par une phase de reconnaissance (évaluant le stockage). Il tient une place angulaire dans l'évaluation de la mémoire épisodique verbale pour différentes raisons :

- Les scores du RL/RI 16 sont corrélés à la sévérité de l'atteinte hippocampique (Sarazin *et al.*, 2010)
- Ce test contrôle l'étape d'encodage par un encodage renforcé et contrôlé,
- L'indiçage par catégorie permet de distinguer trouble de récupération (aidé par l'indiçage) d'un trouble de stockage (non aidé par l'indiçage).
- Ce test permet de discriminer avec plus de 90% de précision les sujets MA à un stade léger de sujets contrôles (Welsh *et al.*, 1991).

Dans la MA, les mots ne sont pas retenus à cause d'un dysfonctionnement des structures hippocampiques responsable d'un défaut de consolidation. Le syndrome amnésique se caractérise donc par :

- Un déficit de récupération spontanée (total des 3 rappel libres) avec
- Une faible réactivité aux indices sémantiques des rappels
- Un déficit de stockage (somme des rappels libres et indicés) et
- À des faux souvenirs, spontanés (intrusions) ou provoqués (fausses reconnaissances)
- Des troubles de la consolidation à long terme

Ces données ont été confirmées quantitativement dans une étude longitudinale de 251 sujets au stade MCI, suivis jusqu'à 3 ans où 59 sujets ont présenté une MA au cours du suivi (Sarazin *et al.*, 2007)

Il est finalement important de noter que le syndrome amnésique temporel interne n'est pas pathognomique de la maladie d'Alzheimer et peut se retrouver dans les scléroses hippocampiques associé ou non à une DFT, dans une MA à variante à corps de Léwy, d'où la nécessité de conforter un phénotype clinique topographique à des données biologiques et d'imagerie.

- Atrophie hippocampique et corticale

Au-delà de son intérêt dans le diagnostic différentiel de la MA (identification d'autres causes que neurodégénératives au déficit cognitif observé), l'IRM renseigne sur l'atrophie cérébrale, notamment sur l'atrophie des structures temporales médiales.

Des études neuro-pathologiques montrent que l'atrophie corticale mesurée en IRM est corrélée à la présence de DNF (Vemuri *et al.*, 2008; Whitwell *et al.*, 2008). Elle est le reflet indirect de la progression de la pathologie Tau, selon les stades décrits par Braak (Braak *et al.*, 1993).

- **Méthodes de mesure de l'atrophie hippocampique.**

L'atrophie hippocampique est donc le reflet à la présence de DNF au sein de l'hippocampe et du cortex entorhinal, et est associée à la sévérité du déficit en mémoire épisodique (Sarazin *et al.*, 2010). Elle est également corrélée au nombre de neurones hippocampique (Bobinski *et al.*, 2000).

On l'explore en IRM sur des séquences tridimensionnelles en haute résolution pondérées en T1, sur des coupes coronales perpendiculaires au grand axe des lobes temporaux. Elle peut être évaluée grâce à différentes méthodes :

-Des échelles visuelles comme l'échelle de Scheltens *et al.*, 2002 qui décrit 5 grades d'atrophie hippocampique. Elle prend en compte l'élargissement de la corne ventriculaire au regard de l'hippocampe, la hauteur de l'hippocampe et l'élargissement de la fissure choroïdienne (*Figure 1-10*). L'atrophie temporale médiane, estimée visuellement par l'échelle de Scheltens, est associée à un risque élevé d'évolution vers une MA chez les sujets MCI (DeCarli *et al.*, 2007).

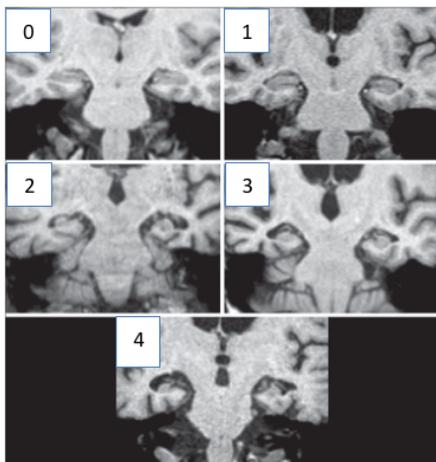


Figure 1-10: Différents stades d'atrophie hippocampique, d'après l'échelle visuelle de Scheltens

-Des méthodes semi automatisées, permettant une mesure quantitative du volume hippocampique, ont récemment été mises au point. Elles offrent des résultats quantifiés, reproductibles et plus fiables (Colliot *et al.*, 2008). Ces techniques mettent en évidence une atrophie des structures hippocampiques détectable dès le stade débutant de la MA. Elles montrent également que le volume hippocampique diminue au cours de l'évolution de la maladie : la perte de volume hippocampique est de l'ordre de 10 à 15% au stade de MCI puis de 15-30 % au stade de démence légère (Jack *et al.*, 2000). La sensibilité et la spécificité de la mesure du volume hippocampique destinées à identifier les sujets MA versus des sujets âgés contrôles sont ainsi meilleures au stade de démence (80 à 85 %), qu'au stade de MCI (70 à 80%) (Lehéricy *et al.*, 2007). Il est important d'ajouter que l'atrophie hippocampique précède les symptômes cliniques puisqu'elle est observée jusqu'à 5 ans avant le diagnostic de MA dans certaines études (Jack *et al.*, 2010).

La mesure du volume hippocampique est un biomarqueur radiologique reconnu et intégré dans les nouveaux critères diagnostiques du NIA-AA. Elle présente cependant des limites :

- Il n'existe pas, dans la littérature de valeur seuil scientifiquement admis définissant un volume hippocampique « pathologique », entravant la fiabilité de son interprétation.
- La difficulté d'appliquer cette mesure en pratique clinique et la faible marge de différence entre la pathologie et la physiologie réserve donc ces outils quantitatifs à la recherche et aux essais thérapeutiques.
- L'atrophie hippocampique n'est pas spécifique de la MA. Elle est retrouvée dans d'autres pathologies neurodégénératives comme les démences à corps de Lewy, les démences vasculaires, la maladie de Parkinson (Laakso *et al.*, 1996) mais aussi dans les démences fronto-temporales (de Souza *et al.*, 2013). Ceci explique que la faible spécificité de ce marqueur vis à vis des autres causes démences.

Conjointement à l'analyse de l'atrophie temporale médiane, repérer, même visuellement, l'atrophie corticale dans d'autres régions cibles de la MA, comme l'atrophie pariétale, augmente la valeur prédictive du diagnostic de MA (Likeman *et al.*, 2005).

C'est la raison pour laquelle d'autres méthodes d'analyse, prenant en compte l'atrophie corticale sur l'ensemble du cortex, sont à l'étude. Elles peuvent améliorer la classification diagnostique. A l'heure actuelle ces techniques ne sont pas encore utilisées en pratique clinique.

- **Méthodes de mesure de l'atrophie corticale sur le cortex entier**

Grâce aux progrès récents de la neuroimagerie, sont apparues des méthodes automatisées d'analyse du cortex entier. Elles font l'objet d'un intérêt croissant car elles permettent d'explorer l'atrophie au-delà du lobe temporal interne. A l'heure actuelle, les techniques les plus utilisées sont la Voxel Based Morphometry (VBM) ainsi que la mesure de l'épaisseur corticale.

La VBM consiste à détecter les différences significatives au niveau de la substance grise entre deux groupes de sujet, voxel par voxel. Elle comprend quatre étapes : la normalisation des images sur le même espace stéréotaxique, leur segmentation (classement en substance blanche, grise ou LCR) puis un lissage des cartes de substances grise et finalement l'utilisation de tests statistiques paramétriques univariés voxel à voxel.

Les études en VBM dans la MA mettent en évidence une implication précoce de régions néocorticales avec diminution de la substance grise au niveau du cortex associatif postérieur, du cortex frontal ainsi qu'au niveau du lobe temporal interne chez les patients MCI comparés au contrôles (Karas *et al.*, 2004; Hämäläinen *et al.*, 2007).

Une étude longitudinale montre qu'une perte de substance grise plus importante dans les régions temporales internes, cingulaires postérieures et du précuneus est prédictive d'une évolution vers un syndrome démentiel lors d'un suivi de 18 mois (Chételat *et al.*, 2005).

Finalement, une étude montre que les patients MA qui évoluent rapidement en l'espace de 3 ans présentent déjà initialement une atrophie corticale plus importante dans la région médiane occipito temporale (précuneus essentiellement), qui n'est par ailleurs pas encore détectée par l'évaluation clinique et neuropsychologique (Kinkingnehun *et al.*, 2008).

Les études explorant **l'épaisseur corticale** dans la MA proposent un index plus direct d'atrophie cérébrale. L'épaisseur corticale est obtenue en mesurant la différence entre l'interface LCR-substance grise (SG) et l'interface SG-substance blanche (SB) à chaque point du cortex. Il s'agit d'une technique automatisée. Les patterns d'amincissement du ruban cortical sont étudiés par une analyse univariée à chaque point du cortex.

Dans la MA, les études montrent que les régions temporales internes, associatives postérieures ainsi que les régions préfrontales sont plus atrophiées chez les patients MCI par rapport aux témoins (Singh *et al.*, 2006) Une étude longitudinale suggère qu'un amincissement du ruban cortical

temporal médial et inférieur, et du lobule pariétal supérieur permet de prédire l'évolution d'un patient MCI vers une MA (Bakkour *et al.*, 2009).

- Marqueurs de la perte synaptique : métabolisme en TEP-FDG

L'imagerie TEP, associé au ligand ^{18}F FDG est une méthodes d'imagerie nucléaire permettant d'étudier le métabolisme glucidique cérébral. Il est sensible au dysfonctionnement synaptique mais aussi à la densité synaptique. Une étude alliant TEP in vivo et examen neuro-pathologique, montre que le signal TEP est corrélé à la densité synaptique (taux de synaptophysine présent dans les vésicules synaptiques) (Rocher *et al.*, 2003).

De nombreuses études ont analysé le profil métabolique dans la MA. Elles mettent en évidence un hypométabolisme prédominant dans les régions temporo-pariétales, et cingulaires postérieures, avec une extension frontale au cours de l'évolution de la maladie (Chételat *et al.*, 2003; Nestor *et al.*, 2003). Les cortex primaire, moteurs, visuel, le cervelet, les ganglions de la base étant le plus souvent préservées. Cet hypométabolisme est corrélé au déficit cognitif et à la sévérité de la maladie (Desgranges *et al.*, 1998; Herholz *et al.*, 1999). Les sujets avec une grande réserve cognitive tolèrent mieux l'hypométabolisme (Alexander *et al.*, 1997).

Plus récemment, grâce à l'apparition d'appareils de meilleure résolution spatiale, quelques études ont également mis en évidence un hypométabolisme hippocampique (De Santi *et al.*, 2001; Nestor *et al.*, 2003).

De par la reproductibilité de l'hypométabolismes décrits au cours de la MA, la TEP-FDG est incluse dans les critères diagnostiques. Une méta-analyse (Patwardhan *et al.*, 2004) de 9 études montrent que la réduction du métabolisme temporo-pariétal a une sensibilité et spécificité d'environ 86% pour distinguer les sujets MA des sujets témoins. D'autres études avec preuve neuropathologique retrouvent une sensibilité de 88-95% et une spécificité de 62-74%

La TEP-FDG est également un outil performant dans le diagnostic différentiel :

- Des études TEP FDG comparant les profils d'hypométabolisme de sujets MA et atteint de démence à corps de Lewy (avec preuve anapathologique) retrouvent une sensibilité de 90% et une spécificité de 90% pour distinguer les deux démences (l'atteinte du cortex visuel

primaire distinguant les deux types de démence) (Higuchi *et al.*, 2000; Minoshima *et al.*, 2001) .

- Un autre étude comparant sujets MA (n=32) et sujets atteints d'une maladie fronto-temporale (n=14) montre que la meilleure méthode d'évaluation est visuelle avec sensibilité de 86% et spécificité de 97.6% (Foster *et al.*, 2007).

1.5.3 Biomarqueurs physiopathologiques

- Ponction lombaire avec dosage des biomarqueurs dans le LCR

La mesure des isoformes du peptide amyloïde (A β 42 et A β 40) et des épitopes phosphorylés de Tau dans le LCR est actuellement possible et en pratique clinique courante.

- *Le peptide A β 42*

Le peptide amyloïde A β 42 est mesurable dans le LCR et le plasma dans sa forme dite soluble (monomère et oligomère). D'autres peptides A β sont également mesurables dans le LCR de patients Alzheimer, l'A β 40 et l'A β 38 (peptides constitués de 40 et 38 acides aminés), mais ne sont pas dosés systématiquement en pratique.

Le peptide A β 42 est considéré comme étant le plus impliqué dans la cascade amyloïde de la maladie d'Alzheimer, en raison de sa forte capacité d'agrégation conduisant plus facilement à la formation de la plaque amyloïde. Son dosage dans le LCR permet d'avoir un reflet indirect de la charge amyloïde intra cérébrale. Les études d'imagerie amyloïde permettent de retrouver une bonne corrélation entre le dosage du peptide A β et la fixation corticale en imagerie TEP (Palmqvist *et al.*, 2014). Il a aussi été démontré par des études post-mortem, où le dosage de la protéine A β 42 est corrélé aux nombres de plaques amyloïdes (Tapiola *et al.*, 2009). Ces résultats ont été confirmés sur des biopsies corticales (Seppälä *et al.*, 2012). La diminution du taux d'A β 42 est en lien avec sa captation par les plaques amyloïdes extracellulaires, qui ne passent pas dans le LCR (Weller, 2001).

L'abaissement du taux d'A β 42 dans le LCR est précoce au cours de la maladie. Elle est observée avant le début des symptômes est observée dans les formes génétiques de MA (mutation PSEN1)

(Moonis *et al.*, 2005). De même, plusieurs études longitudinales ont montré que les sujets cognitivement normaux qui évoluent vers une maladie d'Alzheimer étaient ceux dont le dosage initial de l' A β 42 dans le LCR était le plus bas (Skoog *et al.*, 2003).

Il est important de noter que si la diminution de l'A β est nécessaire au diagnostic de MA, elle ne lui est pas spécifique. En effet, une diminution de l'A β est également observée dans d'autres pathologies neurodégénératives, comme dans la démence à corps de Lewy, les maladies fronto-temporales et vasculaires (Grossman *et al.*, 2005).

○ ***La protéine Tau totale et phosphorylée***

Une augmentation de la concentration de la protéine Tau totale est considérée comme un reflet de lyse neuronale (mort neuro-axonale) de façon aspécifique. L'augmentation de la concentration de la protéine tau phosphorylée est associée à la formation des DNF et est donc plus spécifique de la maladie d'Alzheimer.

Plusieurs sites de phosphorylation ont été identifiés par des techniques immunochimiques (la thréonine 231, la sérine 199 et la thréonine 181). Ces trois isoformes sont mesurables dans le LCR par des anticorps monoclonaux, mais c'est le dosage de P-tau₁₈₁ qui est désormais le plus utilisé.

Dans la MA, des études neuropathologiques (post mortem ou biopsie cérébrale) ont montré que les concentrations de la protéine Tau totale et P-Tau sont corrélés au nombre des DNF (Buerger *et al.*, 2006; Tapiola *et al.*, 2009). La P-Tau reflète la phosphorylation de la protéine Tau alors que la protéine Tau totale reflète un processus dynamique de perte neuronale, dont le taux est corrélé positivement à la sévérité mais aussi à une plus grande mortalité (Blom *et al.*, 2009; Sämgård *et al.*, 2010). Les concentrations de Tau et P-tau sont corrélées à la sévérité de l'atrophie hippocampique mesurées par IRM (de Souza *et al.*, 2012).

Le dosage de la protéine Tau a une sensibilité de 85% et une spécificité de 65% (Hulstaert *et al.*, 1999). L'augmentation de protéine Tau est spécifique de la mort neuronale et retrouvée dans d'autres pathologies (dépression, alcoolisme, Parkinson, PSP) : elle est également sensible à la charge de l'atteinte microvasculaire (Andreasen *et al.*, 1999) co-pathologie la plus fréquente de la MA (Kosunen *et al.*, 1996).

La protéine P-Tau est elle plus spécifique de la MA avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 90% (Blennow and Hampel, 2003). Elle n'est pas modifiée dans la maladie de Creutzfeld Jacob (MCJ).

- ***La signature MA des biomarqueurs du LCR***

La diminution du peptide A β 42 dans le LCR, associé à l'augmentation des protéines Tau totales et phosphorylées signe un processus type Alzheimer. Cette « signature » est confortée par des études autopsiques (Clark *et al.*, 2003; Shaw *et al.*, 2009).

Des sensibilités et spécificités de l'ordre de 80-90% sont obtenues en combinant ces marqueurs (Hansson *et al.*, 2006; Blennow *et al.*, 2015) :

Une étude neuropathologique montre que le ratio P-Tau/A β a une sensibilité proche de 92% et une spécificité de 86% (Tapiola *et al.*, 2009), confirmé par l'étude de Seeburger où ce ratio a de meilleurs score diagnostiques que les valeurs individuelles (Seeburger *et al.*, 2015).

De même, Meyer et al ont testé le ratio A β /Ptau sur une cohorte neuropathologique (avec une bonne classification de 64/68 des sujets MA) puis sur une cohorte de sujets 57 sujets MCI suivi longitudinalement pendant 5 ans, où l'évolution vers une MA a été prédite à 100% (De Meyer *et al.*, 2010).

Les mesures combinées ont également un intérêt dans le diagnostic différentiel : En étudiant le profil du LCR de 164 sujets Alzheimer, 27 sujets atteints de DFT comportementale, et 19 sujets atteints de démence sémantique, De Souza et al montrent que le ratio P-tau/A β distingue au mieux la sujets MA des sujets DFT (sensibilité de 91.7% et spécificité de 92.6%) ainsi que des sujets atteints d'une démence sémantique (sensibilité de 98.3% et spécificité de 84.2%)(de Souza, Lamari, *et al.*, 2011). Ces résultats sont concordants avec les résultats d'une étude où le diagnostic de DFT est confirmé neuro-pathologiquement ou par la génétique (Bian *et al.*, 2008).

- L'imagerie amyloïde

Le premier ligand amyloïde en TEP a été décrit il a plus de 10 ans (Klunk *et al.*, 2004). Il s'agissait d'un ligand carboné au Pittsburg Compound B (¹¹C-PiB). La plupart des premières études de validation du ligand amyloïde ont utilisé ce marqueur, qui présente une grande affinité et

sélectivité pour l'A β fibrillaire présente dans les plaques amyloïdes. Son inconvénient provient de son association avec le carbone 11 (¹¹C, demi-vie de désintégration radioactive de 20 minutes) qui nécessite la présence d'un cyclotron sur place. Plus récemment, des ligands amyloïdes fluorés (¹⁸F demi-vie de désintégration radioactive de 110 minutes), avec des propriétés pharmacocinétiques similaires (Florbetapir, Florbatapen, Flumetamol, voir revue de Villemagne and Rowe, 2010) ont été utilisés. La Food and Drug Administration (FDA) a récemment donné son accord pour leur utilisation en pratique clinique courante aux Etats-Unis.

Les études neuro-pathologiques montrent que la fixation de ces traceurs amyloïdes est corrélée aux dépôts amyloïdes fibrillaires, en conformation feuillets β , insolubles et non aux DNF (Ikonovic *et al.*, 2008; Svedberg *et al.*, 2009; Kadir *et al.*, 2011).

Le traceur PiB, dérivé de la Thioflavine, fixe également d'autres lésions contenant la protéine A β comme l'angiopathie amyloïde (Lockhart *et al.*, 2007) et certains oligomères d'A β (Maezawa *et al.*, 2008), bien que leur détection soit limitée en raison de leur très faible concentration (McLean *et al.*, 1999).

La fixation des ligands amyloïdes est concordante avec les **données du LCR**. Le signal observé en TEP-PiB corrèle avec le dosage peptide amyloïde dans le LCR, mais pas avec les protéines Tau et Tau phosphorylée. Il s'agit d'un marqueur spécifique de l'A β , non retrouvé dans les MCJ (Villemagne *et al.*, 2009) ni dans les alpha synucléinopathies « pures » (Burack *et al.*, 2010) ou dans les démences sémantiques, qui sont le plus souvent des taupathies (Drzezga *et al.*, 2008).

La topographie de la fixation des ligands amyloïdes se calque sur la description neuropathologique de Thal avec une atteinte plus importante dans les régions frontales, temporales, gyrus cingulaires, précuneus et pariétales chez les sujets malades en comparaison des témoins (Rabinovici *et al.*, 2007; Rowe *et al.*, 2007). Les données de l'imagerie amyloïde confortent les hypothèses physiopathologiques concernant les dépôts amyloïdes :

(1) Ils sont présents avant les premiers symptômes de la maladie. L'imagerie amyloïde est positive chez 20 à 30 % des témoins (Pike *et al.*, 2007; Jack *et al.*, 2009) Le suivi clinique longitudinal des sujets asymptomatiques PiB+ montre qu'ils présentent une vulnérabilité à l'expression d'une MA (Resnick *et al.*, 2010; Villemagne *et al.*, 2011; Knopman *et al.*, 2012). De plus, les études longitudinales (Engler *et al.*, 2006; Jack *et al.*, 2009; Kadir *et al.*, 2011) montrent que la charge

amyloïde atteint un plafond et varie peu au cours du temps.

(2) Il n'existe pas de lien entre la fixation du ligand amyloïde et la clinique : ni avec la progression de la maladie (Villemagne *et al.*, 2011) ni avec le phénotype clinique typique ou atypique de la maladie. En effet, Lehmann *et al.* a comparé la distribution amyloïde chez des sujets avec une MA atypiques (définie sur critères clinico-biologiques) : la topographie de la fixation amyloïde était similaire entre les sujets atteints d'ACP, d'APP logopénique. C'est le pattern d'hypométabolisme au TEP-FDG qui permet de distinguer les différentes formes cliniques (Lehmann *et al.*, 2013).

- L'imagerie Tau

La recherche de radioligands spécifique de la protéine Tau a fait l'objet d'un nombre croissant de recherche et de publications ces dernières années.

Contrairement aux ligands amyloïdes, **la recherche d'un ligand TEP spécifique** à la protéine Tau est un challenge pour différentes raisons (Villemagne *et al.*, 2015) :

- Le radioligand doit être spécifique de la protéine Tau, et ne pas être sensible aux dépôts amyloïdes, 4 à 20 fois plus importants dans le parenchyme cérébral lors d'une MA (Näslund *et al.*, 2000). Une étude de simulation (Schafer *et al.*, 2012) estime que la spécificité pour la protéine Tau doit être de 20 à 50 fois plus importante que pour la protéine amyloïde.
- Les agrégats de protéine Tau étant intracellulaires, le radioligand doit être assez liposoluble pour passer la BHE mais aussi la membrane cellulaire neuronale.
- Le radioligand doit être adapté à l'isoforme et à la conformation de la protéine Tau, constituée de différentes isoformes, à 3 ou 4 répétitions (3R, 4R). La complexité réside dans le fait qu'une isoforme peut avoir différentes conformations hétérogènes (aspect fibrillaire ou torsadé) (Wegmann *et al.*, 2010). De la même façon, plusieurs isoformes peuvent aussi avoir la même conformation. De plus, la protéine Tau peut également subir des transformations susceptibles de modifier sa conformation (ubiquitination, acétylation, glycosylation) (Martin *et al.*, 2011).
- La phosphorylation de la forme soluble de la protéine Tau s'agrège rapidement pour former des unités sphériques qui s'alignent linéairement ou bien forment des rubans de proto-fibrilles droits ou torsadés (PHF, Paired Helicoidal Fibrils), susceptibles d'affecter l'affinité du radioligand.

Plusieurs radioligands Tau ont été décrits, avec des propriétés qui s'améliorent avec le temps : spécificité croissante pour la protéine Tau, meilleure cinétique et rapport signal/ bruit (pour review, voir Saint-Aubert *et al.*, 2017). Un des radioligand les plus utilisés actuellement est l'AV-1451.

Les études neuropathologiques montrent que ce radioligand fixe spécifiquement les PHF (agrégats de de la protéine Tau Phosphorylée), sans être corrélé aux dépôts amyloïdes (Johnson *et al.*, 2016; Marquié *et al.*, 2017)

La topographie de la fixation du ligand AV-1451 suit les stades définis par Braak chez les sujets atteints d'une MA typique (mnésique) (Schwarz *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2016). De même Ossenkoppole et al étudie la fixation d'AV1451 dans les formes typiques (mnésiques) mais également atypiques de la MA (non mnésiques, langagières, comportementales et neurovisuelles), définies selon les critères clinico-biologique (imagerie amyloïde). Il montre que la fixation d'AV1451 est corrélée au phénotype clinique de la maladie, avec une fixation corticale hétérogène mais cohérente avec la symptomatologie des formes atypiques. De plus, cette fixation est cohérente avec l'hypométabolisme observée en TEP-FDG, marqueur de lésions neuronale (Ossenkoppele *et al.*, 2016; Sarazin *et al.*, 2016).

L'imagerie Tau semble être un bon candidat pour explorer in vivo les dépôts de protéines Tau, marqueur de l'hétérogénéité topographique de la maladie et de sa sévérité. Il n'existe pas encore d'étude longitudinales.

La corrélation avec les autres marqueurs Tau a été montrée chez les sujets porteurs de la mutation MAPT (Smith *et al.*, 2016) et corrélée avec les données un LCR (Gordon *et al.*, 2016).

L'imagerie Tau permet également de discuter **le diagnostic différentiel** ; En effet, le ligand AV1451 ne se fixe pas aux filaments de Tau rectilignes observés dans la PSP (Marquié *et al.*, 2017).

1.6 Hétérogénéité de la MA : phénotypique et pronostique

1.6.1 Hétérogénéité phénotypique

Dans les années 1980, l'hétérogénéité phénotypique à mener les chercheurs à évoquer l'existence de sous-groupes de MA.

Dans certains cas, les troubles mnésiques ne sont pas inauguraux de la MA. Les premiers symptômes, non mnésiques, peuvent toucher en premier lieu le langage, le comportement ou la vision. Ces formes de MA sont dites « atypiques » puisque leur présentation clinique initiale est corticale, avec une préservation relative de mémoire épisodique. Comme ces formes répondent aux critères physiopathologiques qui définissent la MA (accumulation pathologique d'amyloïde et de DNF), elles intègrent le spectre clinique désormais hétérogène de la MA. La diversité phénotypique de ces formes s'explique par un tropisme topographique singulier des DNF dont la propagation ne suit pas les stades définis par Braak.

Dans une grande série neuropathologique, Murray et al met en évidence ces formes atypiques; il décrit un sous type neuropathologique de MA, dénommé « hippocampal sparing » caractérisé par une préservation par des structures limbiques et leur surreprésentation corticale (Murray *et al.*, 2011). Ces données neuro-pathologiques sont corroborées par une étude d'imagerie sur 177 sujets MA qui ont eu une imagerie avant l'examen neuropathologique, où l'on retrouve les mêmes résultats (Whitwell *et al.*, 2012).

De même, sur une population issue de 4 cohortes indépendantes (n=1982), Scheltens et al met en évidence deux clusters neuropsychologiques, distinguant formes mnésiques (60%) et non mnésiques (40%) (Scheltens *et al.*, 2017).

A l'heure actuelle, on dénombre trois formes de MA atypique :

- La forme langagière, caractérisée le plus souvent par une atteinte du langage qui est dit « logopénique ». Elle se caractérise par un discours lent, ponctué de pauses, en lien avec un manque du mot et avec des difficultés de répétition de phrases par effet de longueur (atteinte de la boucle phonologique) (Gorno-Tempini *et al.*, 2011). En imagerie cérébrale, une atteinte de la jonction temporo pariétale gauche est décrite (Gorno-Tempini *et al.*, 2004). Les lésions

neuropathologique de MA sont le plus souvent retrouvées dans ce type d'aphasie (Rabinovici *et al.*, 2008).

- La forme visuelle, définie par Benson sous le terme topographique d'atrophie corticale postérieure (ACP). Elle se caractérise par des troubles visuo-spatiaux et/ou visuo-perceptifs au premier plan, inconstamment accompagnés de troubles praxiques ou phasiques au cours de l'évolution de la maladie (atteinte bipariétale et/ou occipito-temporale). Les lésions élémentaires de MA sont le plus souvent retrouvées à l'examen neuro-pathologique, avec une prédominance des DNF dans le cortex visuel et pariétal inférieur (Tang-Wai *et al.*, 2004). De même, une étude récente en imagerie amyloïde retrouve la même topographie de dépôts amyloïdes dans l'ACP et dans la MA typique mnésique (de Souza, Corlier, *et al.*, 2011). L'ACP est cependant également décrite dans d'autres pathologies neurodégénératives comme la démence à corps de Léwy, le syndrome cortico basal ou encore la maladie à prions (Crutch *et al.*, 2017).
- La forme comportementale se caractérise par un syndrome dyséxecutif (avec des difficultés de raisonnement de jugement ou de résolution de problème au premier plan) ainsi que des troubles comportementaux, traduisant la prédominance de l'atteinte du cortex frontal. En comparant sur le plan neuropsychologique puis neuro-pathologique trois sujets avec une symptomatologie à prédominance frontale avec 3 sujets atteints d'une MA typique, Johnson *et al.* est le premier à décrire les formes de MA atypiques avec une atteinte à prédominance antérieure, en lien avec un tropisme frontal des DNF (Johnson *et al.*, 1999). Ces résultats sont confirmés par l'étude rétrospective d'imagerie et de neuropathologie d'Ossenkoppele *et al.*, 2015.
Une étude neuro-pathologique récente met en évidence un ratio de DNF entre le cortex frontal et occipital plus important dans la variante frontale en comparaison aux formes typiques de MA (Blennnerhassett *et al.*, 2014).

1.6.2 Hétérogénéité pronostique

Le spectre évolutif d'une MA est large. Il s'étend d'un sujet cognitivement normal, à un sujet présentant un trouble cognitif léger (préservation relative de son autonomie et de ses activités de la vie quotidienne) puis à un sujet atteint d'un trouble cognitif sévère responsable d'une perte d'autonomie, avec apparition de complications non cognitives (psychocomportementales, physiques).

- Outils pour la mesure du déclin cognitif et fonctionnel

Le déclin cognitif est le plus souvent quantifié par la perte de points au MMSE au cours du temps. Le **MMSE** est l'échelle psychométrique la plus largement utilisée pour décrire le fonctionnement cognitif global (*Annexe I*).

Son utilisation comme indicateur de l'évolution cognitive est courante en pratique clinique. Elle présente néanmoins des limites. La mesure du MMSE est dépendante du stade de la maladie et est peu adaptée à la description des stades légers de la maladie (effet plafond) de même pour les stades sévères (effet plancher) (Tombaugh and McIntyre, 1992).

En analysant l'évolution du changement annuel du score de MMSE chez près de 1500 sujets MA, Mendiondo *et al.*, 2000 montre que les changements du score de MMSE dans le temps suivent une courbe en U en fonction du MMSE initial (*Figure 1-11*): Lorsque le MMSE est proche de 30 ou au contraire très bas, le taux de changement du MMS annuel est très important. L'interprétation de l'évolution du MMSE aux stades extrêmes de la maladie doit être effectuée avec prudence.

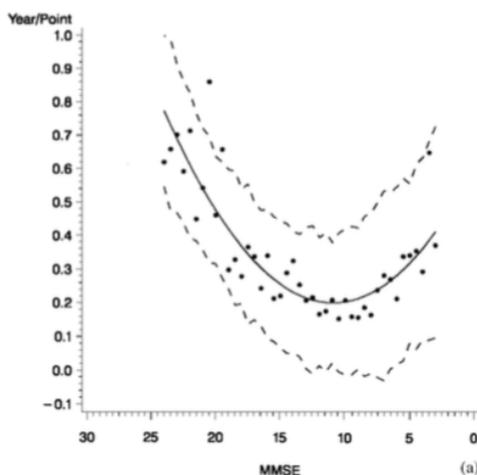


Figure 1-11: Evolution de la la perte du MMSE en fonction du MMSE initial, issu de Mendiondo et al., 2000

Le score de MMSE est également sensible au niveau d'éducation des sujets testés, avec un effet plafond chez les sujets les plus éduqués (Franco-Marina *et al.*, 2010).

Finalement, il est peu sensible à l'évolution de l'atteinte de la mémoire épisodique (seuls 3 points sur 30 testent le rappel en mémoire épisodique) et très sensible en revanche à l'atteinte corticale, donc inégal dans l'évaluation des formes atypiques de la MA, et par extension chez les sujets MA jeunes.

Le score ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale) est le score de fonctionnement cognitif global le plus communément utilisé dans les critères d'analyse des études thérapeutiques. Il est coté sur une plus longue durée que le MMSE (environ 45 minutes) et sa cotation souffre d'une grande variabilité inter examinateur (Connor and Sabbagh, 2008; Schafer *et al.*, 2011).

Plusieurs auteurs soulignent la nécessité d'utiliser un score composite cognitif mais aussi fonctionnel dans l'évaluation longitudinale des sujets afin d'augmenter la sensibilité du test (Roalf *et al.*, 2013; Trzepacz *et al.*, 2015). Il existe plusieurs scores évaluant l'autonomie du sujet MA. Ces scores sont écologiques car ils évaluent l'autonomie des sujets dans des activités de la vie quotidienne. Néanmoins, ils impliquent l'intervention du principal aidant et la subjectivité potentielle de son vécu, qui peut biaiser son interprétation. Les scores les plus communément utilisés sont **le score CDR** (Clinical Dementia Rating), qui est une échelle stratifiant les patients en 6 axes de fonctionnement composites, à la fois cognitifs (mémoire, orientation, jugement) mais en y associant l'évaluation des activités de la vie courante (participation à la vie collective, occupations au foyer, soins personnels). Ce score différencie les sujets MA en plusieurs catégories (*Annexe 2*): absence de troubles (CDR=0), troubles cognitifs légers (CDR=0.5), démence légère (CDR=1), démence modérée (CDR=2), démence sévère (CDR=3). Ce score peut aussi être quantifié en sous items (SOB-sum of boxes). **Le score IADL** (Echelle de Lawton) permet également d'apprécier les modifications des diverses activités de la vie quotidienne (*Annexe 3*).

- Hétérogénéité des trajectoires des déclin cognitifs et fonctionnels

Il existe dans la MA, au-delà de sa diversité phénotypique, des trajectoires de déclin cognitifs et fonctionnels hétérogènes et non linéaires.

L'étude de l'évolution des scores cognitifs et fonctionnels dans le temps est le plus souvent faite sur de grandes cohortes longitudinales, où sont identifiées différentes trajectoires grâce à des modèles de régression multivariés.

La plupart des études modélisant le déclin dans une population donnée s'accordent sur l'existence d'une grande hétérogénéité des profils évolutifs et distinguent de près de 3 à 8 trajectoires cognitives différentes possibles. Une des limites de ces études est qu'elles étudient de grandes populations au sein desquelles le diagnostic de démence n'est pas clairement étayé sur le plan étiologique (Lai *et al.*, 2016; Muniz-Terrera *et al.*, 2016; Baker *et al.*, 2017). Il s'agit d'une limite importante car les profils évolutifs sont différents en fonction de l'étiologie des troubles cognitifs (Smits *et al.*, 2015). Elles ont de plus des durées de suivi différents (allant de 1.7 à 20 ans), utilisent des outils de mesure variés, spécifiques du déclin cognitif (score MMSE ou scores neuropsychologiques) et/ou du déclin fonctionnel (ADAScog, IADL, CDR). Elles s'intéressent à des population à des stades différents de la maladie, allant de l'analyse des stades précliniques (Amieva *et al.*, 2008, 2014; Verlinden *et al.*, 2016) aux stades évolués (Wattmo *et al.*, 2013).

Au final, ces études sur de grandes populations donnent plutôt un aperçu global de l'hétérogénéité pronostique et ne sont pas comparables en raison de leurs grandes différences méthodologiques.

Une autre façon d'appréhender la complexité des profils évolutifs observés est de distinguer les sujets en deux groupes : les sujets avec un déclin dit « rapide » et ceux avec un déclin dit « lent ». La distinction entre ces deux formes évolutives est le plus souvent faite sur la perte annuelle de MMSE, avec des seuils hétérogènes (*Tableau 1.2*). Ces seuils sont choisis arbitrairement, en se rapportant à la médiane d'évolution de la population étudiée (Masse *et al.*, 2005; Buccione *et al.*, 2007) ou encore en définissant un pourcentage d'évolution moyen de MMSE (Marra *et al.*, 2000). Bien que les cut-off choisis soient divers, ce qui entrave la généralisation des résultats de ces études, la proportion des sujets ayant un déclin rapide constitue une part non négligeable des population étudiées (entre 20 et 40%).

Deux articles de consensus (M. E. Soto *et al.*, 2008; Jia *et al.*, 2017) insistent sur la fréquence des formes à évolution rapide (environ un tiers des sujets) et la possibilité que ce sous-groupe interfère dans les résultats des essais cliniques, où ils devraient être d'emblée identifiés. Jia *et al.*, propose même la réalisation d'une pré-randomisation sur un pré-suivi de 6 mois afin d'identifier ces sujets « rapidement évolutifs » et de les répartir équitablement entre les groupes comparés.

Source	Seuil choisi pour définir les FD	Nombre de sujet avec une forme rapidement évolutive (%)
Barocco <i>et al.</i> , 2017	≥ 5 points /1 an	61/324 (18.8%)
Barbe <i>et al.</i> , 2016	≥ 3 points/1 an	28/61 (46%)
Asselineau <i>et al.</i> , 2015	≥ 5 points /2 ans	11/31 (35.5%)
Sona <i>et al.</i> , 2012	≥ 6 points /2.5 ans	51/156 (32.7%)
Schmidt <i>et al.</i> , 2010	≥ 5 points /1 an	NA
Viatonou <i>et al.</i> , 2009	≥ 3 points/ 1an	84/250 (33.6%)
Kinkingnehun <i>et al.</i> , 2008	≥ 6 points/ 3 ans	11/23 (47.9%)
Soto <i>et al.</i> , 2008a	≥ 4 points/ 6 mois	77/565 (13.6%)
Soto <i>et al.</i> , 2008b	≥ 3 points/ 6 mois	NA
Buccione <i>et al.</i> , 2007	Médiane de baisse du MMSE/ 2 ans (-2.56)	22/43 (51.2%)*
Dumont <i>et al.</i> , 2005	≥ 4 points/ 6 mois	79/312 (25%)
Masse <i>et al.</i> , 2005	Médiane de population (-1.8 points /an)	170/324 (47.9%)*
Atchison <i>et al.</i> , 2004	Population divisée en trois groupes	73/189 (39%)*
Dumont <i>et al.</i> , 2003	≥ 3 points/ 1 an	185/340 (54%)
Doody <i>et al.</i> , 2001	≥ 5 points /1 an	65/298 (22%)
(Marra <i>et al.</i> , 2000)	≥ 25% de perte MMS/1 an	18/45 (40%)

Tableau 1.2: Définition des sujets MA avec déclin « rapide » inspiré de Barocco *et al.*, 2017

*Pourcentage peu informatif car basé sur critère de médiane

La perte de MMSE dans le temps est corrélée à la perte d'autonomie, qui elle-même peut se quantifier grâce au changement d'échelle CDR ou par son sous-score la CDR-SOB (Sona *et al.*, 2012) ou encore en utilisant le score basé sur les IADL (Barocco *et al.*, 2017).

- Facteurs influençant le pronostic de la MA

Les études épidémiologiques rapportent un grand nombre de facteurs influençant l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Ces études se révèlent difficiles à interpréter pour plusieurs raisons : (1) comme nous l'avons vu, la MA se caractérise par une grande hétérogénéité de profils évolutifs. Il s'agit d'une maladie complexe, probablement multifactorielle. (2) Les moyens de mesure des vitesses de progression de la maladie sont multiples et divers, n'explorent pas les mêmes items, ont leurs limites propres. (3) Il n'existe pas de consensus clair concernant les critères d'une maladie rapidement évolutive, comme nous venons de le voir.

Identifier ces formes rapides de MA est primordiale car celles-ci constituent une part non négligeable des sujets MA. Les études longitudinales montrent que ces formes sont associées à une dépendance et à une perte d'autonomie plus marquée (Dumont *et al.*, 2005) ainsi qu'à une augmentation de la mortalité. En effet dans une étude portant sur 354 sujets, la mortalité est jusqu'à huit fois plus importante dans le groupe qui présente un déclin cognitif rapide (Hui *et al.*, 2003). Au total, l'identification des facteurs prédictifs d'un déclin rapide est primordiale pour la prise en charge des patients.

- ***La charge neuro-pathologique***

L'influence de la nature et de la sévérité des lésions neuro-pathologiques sur le profil évolutif de la maladie n'est pas encore clairement élucidée.

Sur une grande série neuro-pathologique (n=856) rassemblant deux études longitudinales (sujets suivis annuellement sur une période allant jusqu'à 21 ans avant leur décès) et explorant plusieurs **sous types de lésions neuropathologiques**, Boyle et al considèrent que les lésions neuropathologiques n'expliquent que 41% des variations des trajectoires cognitives observées. Sur

la même série autopsique, ils mettent en évidence un lien entre lésion neuropathologique et déficit cognitif progressif, sans distinction entre les différentes lésions neuropathologiques (lésions élémentaires de MA, de démence à corps de Léwy, TDP43 ou sclérose hippocampique). Seules les lésions micro vasculaires et d'angiopathie amyloïde sont associées à des scores cognitifs plus bas, mais en y associant un effet de stabilité dans le temps (Boyle *et al.*, 2017). Ces résultats diffèrent de ceux de Smits et al qui, sur une cohorte de n=382 autopsies (sujets atteints de MA, de démence à corps de Léwy, de démence vasculaire, de dégénérescence fronto-temporale variant langagière ou comportementale), suggère un impact du type lésions neuropathologique sur le l'évolution clinique (Smits *et al.*, 2015).

En se basant sur l'étude des variations du MMSE et de la CDR-SOB au fil du temps, réalisé sur une série autopsique de 2046 sujets suivis en moyenne 3.2 ans, Brenowitz et al montre que la coexistence de lésions neuropathologiques de MA, de DCL et vasculaire est fréquente (**la copathologie** la plus fréquente étant celle associant lésions de MA et de DCL) et qu'elle est responsable d'un déclin cognitif le plus rapide (Brenowitz *et al.*, 2017a). Dans un article annexe de la même équipe, l'évolution des scores des différents domaines cognitifs est étudiée sur n=1603 autopsies. Cette étude montre que l'effet d'une copathologie sur la trajectoire cognitive est dépendante de la sévérité des lésions de MA (Brenowitz *et al.*, 2017b).

- ***Facteurs Socio-démographiques***

- **L'âge.**

Les formes de MA du sujets jeune sont le plus souvent décrites comme plus agressives et de moins bon pronostic (van der Vlies *et al.*, 2009; Koedam *et al.*, 2010), avec un déclin cognitif plus rapide dans le temps (Jacobs *et al.*, 1994; Ho *et al.*, 2002; Wattmo and Wallin, 2017) . Une méta-analyse récente regroupant 14 études randomisées sur l'efficacité du donepezil confirme que le jeune âge des sujets est un facteur indépendant de progression rapide de la maladie (Lopez *et al.*, 2010).

○ **Le niveau d'éducation**

Il semble être un facteur retardant la survenue des premiers symptômes cognitifs. Il s'agit de la théorie la « réserve cognitive » développée par Stern, 2009: à un même niveau de charge pathologique cérébrale, les sujets les plus éduqués présentent moins de symptômes cognitifs (soit une meilleure tolérance des lésions cérébrales) en comparaison aux sujets moins éduqués. Stern émet l'hypothèse que les sujets éduqués développent des stratégies qui leur permettent de compenser des difficultés cognitives débutantes. Cette hypothèse est corroborée par des études d'imagerie qui montrent que pour un MMSE identique, les sujets les plus éduqués ont un hypométabolisme temporo pariétal plus élevé (Alexander *et al.*, 1997).

De même, l'équipe d'Amieva et al décrit une moindre évolution du MMSE dans les 4 ans précédents le diagnostic de MA chez les sujets à niveau socio-éducatif élevé (Amieva *et al.*, 2005).

Bien que le niveau d'éducation semble retarder l'apparition des premiers symptômes, il semblerait qu'il ne soit pas associé à des formes de maladies plus lentement évolutives. En effet, dans la cohorte PAQUID (n=442 sujets), Amieva et al ont étudié les trajectoires cognitives sur 20 ans des sujets avec un niveau d'éducation élevé (n=271) comparés à des sujets avec niveau d'éducation bas (n=171) et 442 sujets contrôles appariés à l'âge, au genre et à l'éducation. Cette étude montre que (1) chez les sujets les plus éduqués, les premiers symptômes cognitifs sont observés entre 15-16 ans avant les stades de démence et restent discrets les 7 premières années pendant lesquelles les échelles de fonctionnement cognitif global comme le MMSE ne sont pas modifiées. Le MMSE ne commencerait à baisser que pendant le 7 années suivantes, pour atteindre encore 7 ans plus tard le stade de démence (2) chez les sujets à bas niveau d'éducation, les premiers symptômes apparaissent 7 ans avant le diagnostic de démence. Ces résultats sont en faveur d'un effet protecteur du niveau d'éducation sur l'expression clinique de la maladie et les auteurs suggèrent un mécanisme de compensation dans cette sous population.

Néanmoins, d'autres études ont mis en évidence des résultats inverses, avec un déclin plus rapide chez les sujets éduqués (Teri *et al.*, 1995; Stern *et al.*, 1999), et d'autres études ne mettent pas en évidence d'influence du niveau d'éducation (Suh *et al.*, 2004; Ito *et al.*, 2011).

- **Les facteurs de risques cardio-vasculaires (FDRCV)**

Les études épidémiologiques montrent un lien entre la présence de FDRCV et l'incidence de la MA. Une étude analysant 162 sujets MA montre que l'existence d'un diabète de type 2 ainsi que l'hypertension artérielle est associée à une évolution plus rapide du score de MMSE (Roselli *et al.*, 2009). Les conclusions des études analysant l'impact des FDRCV sur l'évolution de la MA sont parfois contradictoires. Il existe des études qui ne retrouvent de différence évolutive entre le groupe ayant des FDRCV et ceux n'en ont pas : En suivant 224 sujet MA sur une période de 28 mois, Regan *et al.*, 2006 ne retrouve pas d'impact de la présence de FDRCV sur l'évolution du MMSE (le seul facteur aggravant retrouvé est la survenue d'un AVC). L'absence d'impact des FDRCV est également retrouvée sur une cohorte de n=629 suivis pendant 2 ans par les scores MMSE et ADAS cog (Abellan van Kan *et al.*, 2009).

En revanche, une dégradation du score de MMSE est observée en lien avec la survenue d'un épisode cardio ou neurovasculaire, sur une cohorte de 138 MA suivis pendant 3 ans (Laukka *et al.*, 2010).

- **Les symptômes cliniques**

Plusieurs études montrent que **le statut cognitif initial** d'emblée dégradé est prédictif d'un déclin plus rapide. Un score ADAScog bas est de mauvais pronostic dans les cohortes de sujets étudiées par Ito *et al.*, 2011 (n=817) et Ousset *et al.*, 2008 (n=160). De même, un score bas de MMSE est prédictif d'une évolution plus rapide dans les études de Doody *et al.*, 2001 (n=298) et Bhargava *et al.*, 2006 (n=247).

La présence de symptômes extrapyramidaux est associé à un déclin cognitif plus sévère dans les études de Chui *et al.*, 1994 (n=135 sujets), après ajustement par la gravité du trouble cognitif initial et de Portet *et al.*, 2009 (n= 389 sujets). En revanche, aucune influence n'est retrouvé dans l'étude de Capitani *et al.*, 2007 sur une cohorte de 1082 sujets MA. Une des explications à ces résultats discordants est que le diagnostic de MA dans ces études ne repose pas sur des critères clinico-pathologiques, mais uniquement sur les critères cliniques de la NINCDS-ADRAD. Ainsi, la présence d'un syndrome extrapyramidal pourrait laisser supposer un mécanisme étiologique

autre qu'exclusivement Tau/Amyloïde (variante à corps de Léwy de la MA par exemple, démence parkinsonnienne)

Finalement, plusieurs études suggèrent que les **symptômes neuropsychiatriques** sont de mauvais pronostic dans l'évolution de la MA. C'est ce que montrent les études de Buccione *et al.*, 2007, qui étudie l'influence de symptômes psychotique sur l'évolution cognitive de n=43 sujets MA suivis deux ans et l'étude de Wilkosz *et al.*, 2010 qui s'intéresse à l'impact de la présence de psychose ou d'hallucinations sur le cours évolutif de la MA chez n=201 sujets.

Les sujets présentant **un syndrome dépressif majeur** non traité ont 7 fois plus de risque de présenter une MA rapidement évolutive dans la cohorte de n=119 sujets de Spalletta *et al.*, 2012.. Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude de Viatonou *et al.*, 2009, dans laquelle le risque de dépression augmente le risque d'aggravation de la maladie sur un an d'un odds ratio de 1.8 (n=250).

En conclusion, de multiples facteurs peuvent influencer le cours évolutif de la maladie d'Alzheimer. Les études réalisées n'ont pas un niveau de preuve élevé et sont rarement comparables sur le plan méthodologique, ce qui peut expliquer des résultats parfois discordants.

Chapitre 2 : Objectifs de travail- Facteurs modulateurs de l'expression de la MA

2.1 Introduction

Alors que l'atteinte neuropathologique de la MA est stéréotypée chez les malades, son expression clinique ainsi que son pronostic sont hétérogènes. Comme nous l'avons vu, les facteurs modulant l'expression de la maladie sont complexes et leur influence sur l'expression de la maladie encore peu élucidée. Dans ce travail, nous allons étudier en particulier deux facteurs modulateurs de l'expression de la maladie d'Alzheimer :

- L'âge de survenue de la maladie, qui module à la fois l'expression de MA, tant que sur sa présentation clinique mais aussi son pronostic.
- L'activation de la microglie. Comme nous le verrons dans le chapitre 4, plusieurs études suggèrent à la fois un rôle délétère et/ou bénéfique de l'activation microgliale dans la MA.

2.2 Contexte de travail : études Biomage et IMABio3

2.2.1 Etude clinique Biomage

- Description

-Investigateur principal : Pr Bruno Dubois, responsable scientifique Pr Marie Sarazin.

-Financement ANR 2007 et Fondation de gérontologie, promotion INSERM (C08-30) (enregistrée sur <https://clinicaltrials.gov>, avec le numéro : NCT01095744) .

-Accord du comité de protection des personnes (CPP) de la salpêtrière

-Début du recrutement des patients en avril 2009 et dernier patient recruté en mai 2012.

- Objectifs

Les objectifs principaux du projet étaient :

(a) Etudier l'influence de l'âge sur la charge lésionnelle amyloïde mesurée en TEP au PiB, pour déterminer les facteurs spécifiques associés au vieillissement cérébral dans la MA, en comparant les données cliniques et de neuroimagerie, dans un groupe patients MA à début précoce (EOAD) (avant 65 ans) un groupe MA à début tardif (LOAD)

(b) Etudier la charge amyloïde dans les formes atypiques focales de MA (atrophie corticale postérieure, ACP et aphasia primaire progressive, APP) par comparaison aux formes typiques amnésiques.

2.2.2 Etude clinique IMABio3

- Description

-Coordinateur et Investigateur principal : Pr Marie Sarazin

-Financement PHRC 2010, et laboratoire Roche, promoteur AP-HP (enregistré sous le numéro NCT01775696)

-Accord du comité de protection des personnes (CPP) de la Salpêtrière

-Début du recrutement des participants en décembre 2011, fin des inclusions en janvier 2015

- Objectifs

L'étude était transversale et longitudinale avec un suivi annuel sur deux ans.

L'étude IMABio3 avait pour objectif principal d'étudier le rôle des réactions inflammatoires et immunitaires, centrale et périphérique dans la maladie d'Alzheimer :

(a) Comprendre le rôle des réactions immunitaires et dans la MA définie par des critères clinico-biologiques au stade de MCI et de démence légère à modérée en couplant des techniques d'imagerie moléculaire en TEP (ligand [¹⁸F]DPA-714, marqueur de l'inflammation centrale, et ligand PiB, marqueur du dépôt amyloïde) et l'étude de marqueurs sanguins (panels de marqueurs inflammatoires et études réaction immunitaires spontanées anti-Ab).

(b) Identifier des marqueurs sanguins de diagnostic et de pronostic de la MA. En ciblant des marqueurs inflammatoires et immunitaires et l'étude de la morphologie des endosomes sanguins.

2.3 Hypothèses de travail

2.3.1 Etude 1 : Etude de la morphologie des sillons corticaux au cours de la MA

L'âge influence l'expression clinique de la MA, les sujets jeunes ayant le plus souvent une présentation clinique à prédominance corticale, ainsi qu'un pronostic plus sévère. L'outil d'évaluation de l'atrophie le plus utilisé en pratique clinique courante est la mesure du volume hippocampique, peu adapté au sein d'une population de sujets MA jeunes, où les formes non mnésiques sont fréquentes.

Notre objectif était d'étudier l'effet de l'âge de survenue de la maladie sur la modification de la morphologie des sillons corticaux au cours de la MA et son intérêt diagnostique en comparaison à la mesure du volume hippocampique.

Notre hypothèse est que l'étude de la morphologie des sillons corticaux permet de différencier l'atteinte des formes jeunes de MA comparativement aux formes du sujet âgé, et qu'il s'agit d'un outil plus performant que la mesure du volume hippocampique dans cette sous population de malades jeunes.

2.3.2 Etude 2 : Etude de l'activation microgliale au cours de la MA et de son impact sur le profil évolutif de la maladie.

Des études neuro-pathologiques de sujets MA mettent en évidence la présence de cellules microgliales activées à proximité des lésions élémentaires de la MA, comme les plaques séniles. Le rôle exact de ces cellules dans l'expression de la MA est controversé, un rôle à la fois toxique ou bénéfique ayant été décrits.

Notre objectif était de mesurer l'activation microgliale en quantifiant la fixation d'un marqueur d'activation microgliale, le ligand TSPO [¹⁸F] DPA-714, grâce à la tomographie par émission de positons (TEP) au sein d'une population de sujets MA et de témoins suivis cliniquement pendant deux ans.

Notre hypothèse est qu'en comparaison des témoins, l'activation microgliale est plus importante chez les sujets MA et qu'elle influence la progression de la maladie.

2.3.3 Etude 3 : Etude longitudinale de l'activation microgliale au cours de la MA

L'activation microgliale est un phénomène complexe. La description apparemment contradictoire d'effets à la fois bénéfiques et délétères des cellules microgliales laisse supposer (1) l'existence d'un effet dynamique de l'activation microgliale au cours du temps, et/ou (2) l'existence de profils distincts d'activation microgliale chez les sujets MA.

Notre objectif était de mesurer l'évolution de l'activation microgliale au cours du temps entre des sujets MA et des témoins, qui ont bénéficié d'un second examen TEP avec le ligand [¹⁸F] DPA-714.

Notre hypothèse est qu'il existe des profils d'activation différents, associés à des profils cliniques évolutifs distincts.

Chapitre 3 - Première étude : Effet de l'âge sur la morphologie des sillons corticaux dans la MA

3.1 Introduction

En 1907, Alois Alzheimer publie le cas de Auguste D, une patiente de 51 ans présentant des troubles du comportement et du langage. Par l'analyse neuropathologique de son cerveau, il décrit les deux lésions élémentaires de la MA : les plaques amyloïdes et les DNF. Pendant des années, la pathologie décrite par Alois Alzheimer est considérée comme rare et n'atteignant que les sujets jeunes (de moins de 65 ans). Dans les années 70, des études neuro-pathologiques montrent que ces mêmes lésions histologiques sont présentes et plus fréquentes chez les sujets âgés présentant des troubles de la mémoire.

Selon les nouveaux critères diagnostiques, intégrant les marqueurs physiopathologiques, les sujets ayant une présentation clinique « atypique » (comme les sujets de moins de 65 ans, présentant initialement des troubles d'allure corticale), avec des biomarqueurs en faveur d'une pathologie amyloïde sous-jacente, sont désormais inclus dans le spectre phénotypique désormais hétérogène de la MA.

3.2 Revue de la littérature : Particularités des formes de MA à début jeune

3.2.1 Épidémiologie : Première cause de démence chez les 45-65 ans

Une méta analyse parue en 2013 montre que la prévalence des démences du sujet jeune (de 45 à 65 ans), toutes étiologies comprises, est de 81-113 pour 100 000 sujets.

L'incidence des MA à début jeune (MAJ) est estimée autour de 6.3/100 000 et la prévalence aux alentours de 24.2/100 000 (Renvoize *et al.*, 2011) soit 10 à 20 fois moins fréquente que les formes à début tardif. Les formes à début jeunes représente environ 4 à 6 % des MA (Zhu *et al.*, 2015).

Les étiologies de ces formes jeunes de démence diffèrent en fonction de l'âge de survenue :

- Dans une étude rétrospective incluant 235 sujets ayant une démence avant l'âge de 45 ans, Kelley et al (Kelley *et al.*, 2008) montrent que les étiologies les plus fréquentes sont :

- 31.1 % des pathologies neurodégénératives (degenescence fronto-temporale, et maladie de Huntington),
- 21.3% des pathologies auto immunes (sclérose en plaques) et inflammatoires (lupus et encéphalopathies auto immunes).

- Chez les patients ayant développé un syndrome démentiel entre 45 et 65 ans, plusieurs études rapportent la prépondérance des causes dégénératives de démence.

Dans l'étude épidémiologique de Harvey et al (Harvey *et al.*, 2003), incluant 185 sujets jeunes déments, la MA est la première cause de démence du sujet jeune (34%), suivie des démences « vasculaires » et de la dégénérescence fronto temporelle. Une étude plus récente, menée par Picard et al (Picard *et al.*, 2011) (n=811 sujets jeunes déments) corrobore ces résultats et retrouve une pathologie Alzheimer chez 22.3% des sujets et une démence vasculaire chez 15% d'entre eux.

Les résultats de ces études épidémiologiques semblent néanmoins sous-estimer l'importance de la pathologie Alzheimer chez les sujets jeunes puisqu'une étude neuropathologique de n=228 sujets jeunes atteints d'une démence dégénérative, montre que jusqu'à 46% ont une pathologie Alzheimer prouvée sur le plan anapathologique (Snowden *et al.*, 2011).

3.2.2 Présentation clinique « Atypique »

- Premiers symptômes non mnésiques et retard diagnostique

Alors que la MA du sujet âgé se définit classiquement par une atteinte mnésique hippocampique, corrélée à la présence de DNF dans le cortex entorhinal, les formes du sujet jeune sont le plus souvent dites « atypiques », par l'inconstance de l'atteinte de la mémoire épisodique.

L'étude clinique de Mendez et al portant sur 181 sujets, inclus sur les nouveaux critères diagnostiques du NIA-AA, compare le mode de présentation initial des sujets à début jeune (n=125) par rapport aux formes à début tardif (n=56). Cette étude montre que 64% des sujets jeunes ont une présentation initiale non mnésique, contre seulement 32% des sujets à début tardif (Mendez *et al.*, 2012).

Dans la série neuropathologique de Balasa et al (Balasa *et al.*, 2011) incluant 40 sujets à début jeune, seulement 37.5% des sujets ont des troubles mnésiques d'allure hippocampique initialement.

Cette étude insiste également sur la difficulté du diagnostic de MA chez les sujets jeunes : lorsque les sujets ont une présentation clinique initiale non mnésique, un diagnostic incorrect est posé dans 53% des cas, contre seulement 4% lorsque les sujets présentent des troubles de mémoire.

La préservation initiale des fonctions mnésiques complique et retarde le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Vanderfluer et al rapportent un retard diagnostique d'environ 2 ans, avec un diagnostic posé 4.4 années après le début des symptômes chez les sujets de moins de 65 ans, contre 2.8 années pour les sujets de plus de 65 ans (van der Flier *et al.*, 2011).

Les patients jeunes bénéficient globalement de la réalisation de plus d'explorations paracliniques que les formes à début tardif, ce que montre Eriksson et al sur une cohorte suédoise (comparant 453 sujets MA à début jeune et 459 sujets avec un début tardif) (Eriksson *et al.*, 2014).

- Symptomatologie corticale, affectant plusieurs domaines cognitifs

Alors que l'atteinte des cortex associatifs est tardive et secondaire à l'atteinte hippocampique dans la forme classique de MA, les formes de MA à début jeune peuvent se présenter avec une atteinte corticale d'emblée diffuse, avec préservation relative des fonctions mnésiques.

Cette atteinte corticale peut affecter différents domaines cognitifs.

L'atteinte à prédominance postérieure, bipariétale est largement rapportée dans la littérature : Dans l'étude de Smits et al sont comparés les profils neuropsychologiques de 172 MA à début jeune par rapport à 91 sujets MA à début tardif (MAT) (Smits *et al.*, 2012). Cette étude montre que les patients jeunes ont significativement plus de troubles visuospatiaux, praxiques et attentionnels que les patients à début tardif. De plus, à un degré identique de sévérité de la maladie, les fonctions mnésiques sont relativement conservées chez les sujets à début jeune.

Koedam et al (Koedam *et al.*, 2010) sur une série rétrospective de 380 patients, retrouve la même prédominance des troubles visuospatiaux et praxiques, de même que les études menées par Sá et al (Sá *et al.*, 2012) (comparant 109 sujets MAJ et 171 MAT) et par Suribhatla et al (sur 130 sujets) (Suribhatla *et al.*, 2004).

Des troubles du langage sont également décrits chez les formes jeunes de MA (Alladi *et al.*, 2007), de même qu'une atteinte plus antérieure, dyséxecutive, plus inconstamment rapportée dans la littérature (une proportion de sujets présentant un syndrome dyséxecutif s'étendant de 2 à 41.2 %)(Stopford *et al.*, 2008; Koedam *et al.*, 2010).

Plusieurs auteurs considèrent que globalement les sujets jeunes présentent des symptômes proches des formes atypiques, dites « corticales » de MA :

- Alladi et al identifie un sous type clinique chez 20.5% des sujets jeunes, présentant des troubles visuo-spatiaux et visuo-perceptifs, évocateur d'ACP (Tsai *et al.*, 2011)
- Des troubles du langage, semblables à ceux décrit dans les formes logopéniques d'aphasie primaires primitives (Gorno-Tempini *et al.*, 2011) avec un discours lent et hésitant, un manque du mot, sans agrammatisme ni troubles sémantiques sont également retrouvés chez les sujets à début jeune.
- L'équipe de Mendez et al sur une étude rétrospective incluant 125 sujets MA à début jeune, inclus sur les critères cliniques du NIA-AA, distingue les sujets selon leur profil neuropsychologique. Il distingue 4 groupes distincts (tableau 3.1) ayant des présentations cliniques proches des formes corticales de la MA (aphasie primaire progressive logopénique, ACP et dégénérescence cortico basale).

Cette étude montre l'hétérogénéité des sous types cliniques des formes jeunes, avec des présentations à la fois « amnésiques » et « corticales ».

	Amnestic- aEOAD, n = 45	Language n = 33	Visuospatial n = 35	Limb praxis n = 12	Significance 4 groups
Age pres.	55.6 (5.34)	59.73 (5.02)	60.91 (4.6)	58.92 (8.7)	F = 7.07, p <0.001
Age onset	52.52 (5.76)	55.91 (5.02)	56.82 (4.89)	55.83 (5.62)	F = 4.99, p <0.01
Sex-M/F	21/24	17/16	19/16	5/7	$\chi^2 = 0.81$, ns
1° FHx	13 (28.9%)	18 (54.5%)	12 (34.3%)	4 (33.3%)	$\chi^2 = 7.18$, ns
MMSE	22.18 (6.02)	18.36 (7.33)	21.22 (6.07)	22.1 (3.41)	F = 2.64, ns
Areas of difficulty on presentation	45 memory	16 fluency- effortful, halting, 13 word-finding 8 reading or spelling, 2 auditory comprehension	16 localization 9 visual perception, 8 visual reading, 6 env. orientation, 4 dressing ability, 4 object recognition, 2 driving ability	6 mechanics of writing, 2 manual dexterity, 4 complex motor (2 acalculia; 9 aphasia)	

From Mendez et al. 2012.

Tableau 3.1: Hétérogénéité des présentations cliniques de 125 sujets MA jeunes selon Mendez et al., 2012.

Par ailleurs, les troubles mnésiques décrits chez les sujets MAJ se distinguent également de ceux habituellement décrits chez le sujet MA de plus de 65 ans. Joubert et al compare le profil neuropsychologique de 20 MAJ (apparié à 20 sujets jeunes témoins) et de 20 sujets MA de plus de 65 ans (également appariés à un groupe de 20 sujets témoins âgés). Cette étude montre que les patients MA âgés ont des scores de reconnaissance mnésique ainsi que des performances sémantiques beaucoup moins bonnes que les sujets MA jeunes. Cette différence est corrélée à une atrophie plus importante en VBM ainsi qu'un hypométabolisme plus sévère du pôle temporal. Inversement, les sujets jeunes sont moins performants pour tâches attentionnelles, fonctions exécutives et les praxies.

- Formes plus sévères et de moins bon pronostic

De nombreuses études montrent que les sujets présentant une MA avant l'âge 65 ans ont un moins bon pronostic (van der Vlies *et al.*, 2009; Koedam *et al.*, 2010) avec une institutionnalisation plus précoce après le début des symptômes. Vanderflies et al (comparaison de n=99 patients jeunes et n=192 patients à début tardif) montrent également que les formes du sujet jeunes sont plus sévères et rapidement évolutives. Ces résultats sont également retrouvés dans la revue de la littérature de Stanley and Walker, 2014.

Dans une cohorte coréenne regroupant plus de 1600 malades, la mortalité est plus élevée chez les MA à début jeune (n=312) en comparaison aux sujets ayant débuté la maladie après 65 ans (n=624), en intégrant l'âge en covariable (Chang *et al.*, 2017).

3.2.3 Marqueur de lyse neuronale : Profils d'atrophie cérébrale distincts

Alors que le phénotype clinique des formes à début jeune diffère de la présentation mnésique hippocampique de la MA sporadique du sujet de plus de 65 ans, plusieurs auteurs émettent l'hypothèse que le pattern d'atrophie diffère également entre ces deux formes.

Le tableau 3.2 résume les études menées grâce à une technique d'analyse de l'atrophie corticale sur le cortex entier, la Voxel Based Morphometry (VBM). Ces études comparent le plus souvent les sujets MA à début jeune et tardif avec des groupes de témoins jeunes et âgés (tenant ainsi compte de l'atrophie liée au vieillissement).

De manière générale, ces études montrent que les sujets MAJ ont un profil d'atrophie beaucoup plus diffus, intéressant les régions corticales associatives temporo pariétales mais aussi frontales, alors que l'atrophie des sujets MAT est le plus souvent restreinte au lobe temporal interne.

	Ishii et al, 2005	Frisoni et al, 2005	Frisoni et al, 2007	Karas et al, 2007	Moller et al, 2013	Aziz et al, 2016
<i>Population</i>	n=100 30 MAJ / 20 TJ 30 MAT / 20 TA	n=44 9 MAJ / 9 TJ 9 MAT / 26 TA	n=60 15 MAJ / 15 TJ 15 MAT / 15 TA	n= 51 19 MAJ 32 MAT	n= 344 95 MAJ / 97 TJ 120 MAT / 32 TA	n=104 23MAJ / 19TJ 29 MAT/ 33TA
<i>Critères diagnostiques</i>	<i>NINCDS ADRDA</i>	<i>NINCDS ADRDA</i>	<i>NINCDS ADRDA</i>	<i>NINCDS ADRDA</i>	<i>NIA-AA</i>	<i>NIA-AA</i>
<i>Technique utilisée</i>	VBM	VBM	VBM	VBM	VBM	VBM
<i>Comparaisons</i>	<i>MAJ> TJ</i> Lobule pariétal inférieur Précuneus Gyrus parahippocampique Gyrus frontal inférieur	<i>MAJ> TJ</i> Jonction Temporo-Parietale Frontal inférieur	<i>MAJ> TJ</i> occipital Pariétal	<i>MAJ>MAT</i> Précuneus	<i>MAJ> TJ</i> Hippocampe Temporal antérieur Précuneus Cingulaire postérieur	<i>MAJ>TJ</i> Jonction Temporo-Parietale Frontal
	<i>MAT>TA</i> Hippocampe	<i>MAT>TA</i> Hippocampe Temporal antérieur Gyrus fusiforme	<i>MAT>TA</i> Hippocampe		<i>MAT>TA</i> Hippocampe Temporal Cervelet	<i>MAT>TA</i> Temporal

Tableau 3.2: Etudes en VBM comparant les patterns d'atrophie entre MA à début jeune (MAJ), MA à début tardif (MAT) avec des témoins appariés (Témoins Jeunes, TJ et Témoins Agés, TA)

En utilisant une méthodologie différente, deux études cliniques (Shiino *et al.*, 2006, 2008) confirment ces résultats. Ces études incluent des patients MA de différents âges et les distinguent en 4 groupes selon leur pattern d'atrophie commun (en comparaison avec des témoins appariés). Quatre profils distincts d'atrophie sont décrits. Le groupe défini par une atrophie marquée au niveau du précunéus et de la région cingulaire postérieure, sans atrophie amygdalienne ou hippocampique, est constitué majoritairement par des sujets MA de moins de 65 ans.

Par ailleurs, à un niveau identique de sévérité de la maladie, Möller *et al.*, 2013a montrent que l'atrophie corticale observée dans le groupe des MA jeune n'est pas seulement beaucoup plus diffuse, mais également plus sévère (environ 25% d'atrophie en plus dans les régions temporo pariétales) comparé aux sujets MA début tardif (*Figure 3-1*). Les auteurs supposent que des mécanismes d'adaptation des réseaux neuronaux (mécanismes de « réserve cognitive ») sont mis en jeu plus efficacement chez les sujets jeunes, leur permettant de mieux « tolérer » une atrophie plus diffuse intéressant les régions néocorticales.

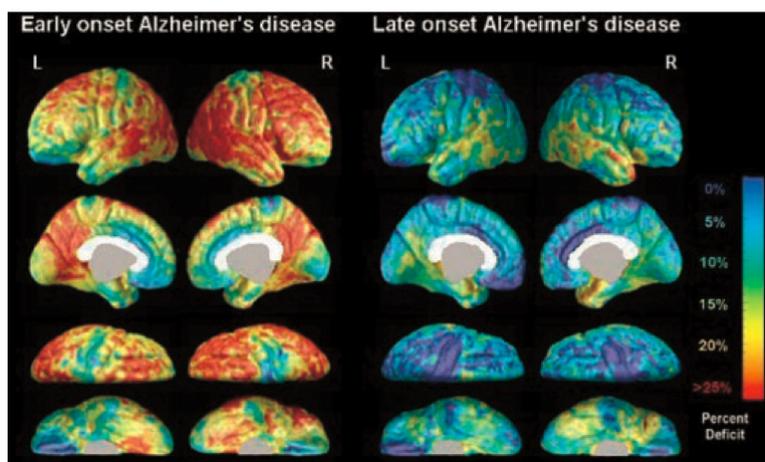


Figure 3-1: Quantification de l'atrophie chez les sujets MA à début jeune et à début tardif selon Möller *et al.*, 2013.

Plus récemment, avec le développement de l'imagerie TEP-Tau, Schöll et al montrent que les sujets MA jeunes (n=23) ont une fixation du ligand Tau (^{18}F -AV-1451) plus diffuse et importante que les sujets MA de plus de 65 ans (n=34). (Schöll *et al.*, 2017)

3.2.4 Marqueur physiopathologique : Données du TEP PiB

Grâce au TEP-PiB, il est actuellement possible d'explorer in vivo les distributions globales et régionales des dépôts de protéine A β amyloïde.

Rabinovici et al, comparent l'index global de PIB de 21 sujets MAJ avec 18 sujets MAT, au même stade de la maladie, avec 30 contrôles. Aucune différence significative n'est retrouvée entre les 2 groupes MA, et ce, même après correction par l'atrophie (Rabinovici *et al.*, 2010). Une

des limites de ce travail est qu'il ne compare que l'index global (moyenne des index de rétention dans les régions frontales, précuneus, cingulaires postérieures et temporales latérales).

Par une analyse en volumes d'intérêt, l'équipe de Cho et al : (a) Confirme l'absence de différence du PIB global, (b) montre que les formes à début précoce ont une charge amyloïde plus importante au niveau des ganglions de la base, des thalami, du cuneus, hippocampe gauche ainsi que dans le cortex temporal supérieur gauche (Cho *et al.*, 2013).

Finalement, les données d'Ossenkoppele et al (43 MAJ et 44 MAT) montrent, au-delà de l'absence de différence de charge amyloïde globale mais la fixation du ligand amyloïde est plus important dans les régions pariétales chez les MAJ par rapport aux MAT, et ce de manière corrélée aux performances visuospatiales (Ossenkoppele *et al.*, 2012).

Les résultats divergents d'index régional obtenus au TEP-PiB par ces deux dernières équipes proviennent probablement de méthodologies différentes, notamment dans le choix des régions d'intérêt.

3.2.5 Interprétation et hypothèses actuelles

La formes MA à début jeune se présentent comme une entité cliniquement atypique et hétérogène, plus agressive et diffuse. A l'heure actuelle, deux hypothèses principales coexistent, se complètent et supposent :

- une atteinte neuropathologiquement plus sévère, avec une des dépôt de protéine amyloïdes et de dégénérescence fibrillaires plus importants, notamment dans le lobe pariétal (Ho *et al.*, 2002; Marshall *et al.*, 2007)
- une susceptibilité plus importante des régions néocorticales aux effets neurotoxiques de la protéine A β amyloïde et à la pathologie Tau.

Certains auteurs insistent sur l'implication de facteurs génétiques, encore non décrits, qui auraient une transmission de type autosomique récessive.

La plus grande cohorte a été étudiée par Wingo et al (Wingo *et al.*, 2012) (n=5370 sujets MA pour lesquels l'histoire familiale au premier degré est disponible). Pour les formes MA du sujets jeunes (définies dans cette étude par un âge de début de moins de 60 ans), l'héritabilité s'élève de 92 à 100%. Les auteurs estiment à 20.6% la concordance entre un cas index et ses descendants au premier degré, pourcentage compatible avec un mode de transmission autosomique

récessif. Les auteurs émettent l'hypothèse que 10% des formes de MAJ ont un mode de transmission autosomique dominant et que les 90% restantes sont régies par un mode de transmission autosomique récessif.

Dans une étude récente de 424 sujets MA de 50 à 65 ans, Nicolas et al montre que l'existence d'une histoire familiale d'une MA chez un sujet de plus de 65 ans n'est que faiblement associé au risque d'être porteur d'une mutation génétique autosomique dominante (Nicolas *et al.*, 2016).

Récemment, sur une cohorte regroupant n=1524 sujet MA jeunes, des gènes impliqués dans le transport lysosomal ont été mise en évidence en comparaison à n= 7046 sujets MA tardif et n=7001 témoins (Kunkle *et al.*, 2017).

Le rôle du génotype de l'ApoE dans les formes MA à début jeune est complexe et dépendant de l'âge (Blacker *et al.*, 1997). Van der flies (van der Vlies *et al.*, 2009) suggère l'hypothèse selon laquelle : (a) chez les sujets de plus de 65 ans, la présence d'une ou deux allèles Apoε4 prédispose pour la MA, avec un début de la maladie plus précoce, (b) les sujets MAJ qui ne portent pas de d'allèle Apoε4 seraient plus enclins à développer une forme « atypique » de MA (non mnésique, avec atteinte corticale et atrophie corticale à tropisme postérieur).

3.3 Etude clinique : Intérêt l'étude en IRM des sillons corticaux dans les formes à début précoce

3.3.1 Rationnel

Comme nous venons de le voir, les formes jeunes de MA peuvent être considérées comme un sous-type de maladie d'Alzheimer, avec une présentation phénotypique distincte, à prédominance corticale et une évolution plus sévère. En atteignant des personnes jeunes, elle a impact socio professionnel majeur.

Le diagnostic précis de ces patients est primordial car il modulera la mise en route d'une prise en charge thérapeutique rapide et adaptée, voire l'inclusion dans des protocoles thérapeutiques.

Il est indispensable de disposer d'outils diagnostiques adaptés à cette sous population de patients jeunes. L'étude de l'atrophie devra inclure une étude du cortex dans son entier, au delà de l'étude des structures temporales internes. De plus, il serait nécessaire de pouvoir quantifier individuellement cette atrophie corticale, afin de pouvoir préjuger de l'efficacité d'une prise en charge thérapeutique.

- Limites de l'étude de l'atrophie corticale avec la technique VBM

Plusieurs études montrent que la topographie de l'atrophie corticale diffère entre les sujets atteints de MA à début précoce et tardif. Néanmoins, ces études ont le plus souvent étudié l'atrophie grâce à la technique de VBM. La VBM est une technique qui consiste à détecter les différences significatives au niveau de la substance grise entre deux groupes de sujet, voxel par voxel.

Elle présente plusieurs inconvénients. La normalisation des images dans un même espace stéréotaxique ne permet pas une analyse individuelle. La VBM n'est pertinente que pour la comparaison de groupes, qui doivent être de grande taille. De plus, elle permet la localisation de l'atrophie mais pas sa quantification.

Une nouvelle technique IRM, permet actuellement d'identifier et de quantifier les modifications morphologiques des sillons sur l'ensemble du cortex. Elle présente l'avantage de fournir des données quantifiées et individuelles sur l'ouverture des sillons corticaux.

- Etude des sillons corticaux : marqueurs neurodéveloppemental et de vieillissement cérébral

Les sillons corticaux sont formés au cours de la gyrogénèse primitive qui a lieu aux premiers stades du développement cérébral, où le lissencéphale se transforme en gyrencéphale.

La gyrification débutée in utero et se poursuit tout au long de l'enfance et de l'adolescence, et est considérée comme le reflet des processus dynamiques de myélinisation et de remodelage synaptique. Elle est influencée précocement par des facteurs génétiques, mais aussi environnementaux et épigénétiques (Barker, 2004; Kochunov *et al.*, 2005).

Les anomalies de gyrification du cortex cérébral traduisent des anomalies du développement du processus de maturation des connections cérébrales (Mangin *et al.*, 2010; White *et al.*, 2010). Dans différentes pathologies dites « neuro-développementales », plusieurs études mettent en évidence des anomalies morphologiques des sillons, marqueurs d'un développement cérébral anormal :

- Dans l'autisme, plusieurs études ont montré une gyrification excessive, notamment au niveau des régions frontales et pariétales, corrélée aux scores cliniques (Kates *et al.*, 2009; Wallace *et al.*, 2013)
- Sont également rapportées des anomalies de gyrification chez les sujets atteints de schizophrénie, entre autres dans la région orbito-frontale et paracingulaire (Meredith *et al.*, 2012). Une vulnérabilité cérébrale, au niveau du sillon temporal supérieur a également été démontrée chez les sujets schizophrènes présentant des hallucinations auditives résistantes au traitement (Cachia *et al.*, 2008).

Au-delà d'un marqueur neuro-développemental, les sillons sont également des marqueurs de vieillissement, normal ou pathologique.

Chez le sujet sain, Kochunov et al (2005), sur une étude rassemblant 47 hommes et 43 femmes de 20 à 82 ans, a étudié l'ouverture et la profondeur moyenne de 14 sillons principaux dans chaque hémisphère. Il montre que, dès l'adolescence, les sillons s'ouvrent en moyenne d'environ 0.7mm /10 ans et leur profondeur diminue d'environ 0.4mm/10 ans (Kochunov *et al.*, 2005). Ces différences sont surtout observées dans les cortex secondaires multimodaux, les cortex

primaires sensorimoteurs étant préservés au cours du vieillissement. Ces données sont confortées par une étude longitudinale qui montre également une ouverture des sillons, avec une diminution de leur profondeur lors du vieillissement (Rettmann *et al.*, 2006).

Dans une autre étude, cette même équipe étudie les mécanismes physiopathologiques sous-jacents : ils montrent qu'il existe des relations subtiles entre l'élargissement des sillons, leur épaisseur corticale et la substance blanche. L'ouverture des sillons semble résulter non seulement de l'amincissement du ruban cortical mais aussi de l'atteinte de la substance blanche sous gyrale (Kochunov, Paul M. Thompson, *et al.*, 2008). Ces résultats sont néanmoins préliminaires et des études supplémentaires sont nécessaires pour valider ces données issues d'une étude transversale portant sur un petit nombre de sujet.

L'étude des sillons corticaux, marqueur non seulement neuro-développemental mais aussi d'atrophie apparaît comme un outil de choix pour étudier et quantifier les modifications corticales observées chez les sujets MA jeune. Cette technique d'analyse du cortex est d'autant plus pertinente dans cette sous population où une implication de facteurs génétiques est supposée.

- Modification de la morphologie des sillons corticaux dans la MA : revue de la littérature

Tout en montrant que l'étude des sillons corticaux apporte des informations sur l'atteinte corticale dans la MA, les données de la littérature retrouvent des résultats divergents (*tableau 3.3*). Ceci peut s'expliquer par les choix méthodologiques utilisés :

(a) Les critères d'inclusion n'intègre pas de marqueurs physiopathologiques, ce qui limite l'interprétation des données issues de la population MCI ;

(b) Le choix des régions d'intérêt n'est justifié que par des contraintes techniques et est limité à quelques sillons.

(c) Les études sont descriptives et aucune d'entre elles n'a testé la valeur diagnostique de l'analyse des sillons dans la MA débutante. Aucune étude n'a encore étudié les modifications morphologiques des sillons chez les sujets MA à début jeune.

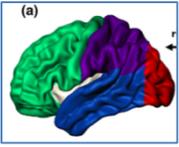
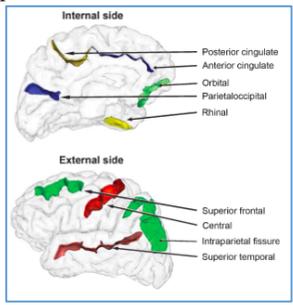
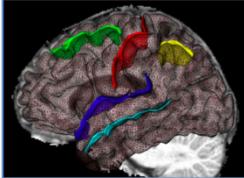
	Technique	Population étudiée	Caractéristiques des sillons analysées	Résultats
Im <i>et al.</i> , 2008 Transversal	Analyse par lobe 	Critères NINCDS-ADRDA : -145 MA au stade démence -100 patients stade MCI -85 témoins.	-Ouverture -Profondeur -Epaisseur corticale -Volume de la SB sous gyrale	- <i>Stade démence vs témoins</i> : Tous les paramètres modifiés significativement - <i>stade MCI vs témoins</i> : ↑ Ouverture des lobes frontaux, pariétaux et temporaux, ↓ Epaisseur corticale au niveau du lobe temporal
Reiner <i>et al.</i> , 2012 Transversal	9 sillons d'intérêt définis à priori 	Critères NINCDS-ADRDA (base ADNI): -30 MA au stade démence -33 patients stade MCI -30 témoins.	-Ouverture -Profondeur	- <i>Stade démence vs témoins</i> : ↓ profondeur des sillons temporal supérieur D, pariéto occipital D et cingulaire antérieur G - <i>stade MCI vs témoins</i> : Pas de différence significative
Liu <i>et al.</i> , 2012 Transversal	5 sillons d'intérêt définis à priori 	Critères NINCDS-ADRDA: -24 MA au stade démence -57 patients stade MCI - 80 témoins.	Ouverture	- <i>Stade démence vs témoins</i> : ↑ ouverture de la fissure sylvienne, du sillon temporal supérieur et du sillon frontal supérieur - <i>stade MCI vs témoins</i> : ↑ ouverture de la fissure sylvienne
Liu <i>et al.</i> , 2013 Longitudinal	Identique à l'étude de 2012	Critères NINCDS-ADRDA, suivi 2 ans : -54 MA au stade MCI, stable en 2 ans -29 stade au stade MCI qui se normalisent - 30 témoins qui deviennent MCI - 106 témoins stables en 2 ans	Ouverture	- <i>stade MCI avec une altération cognitive persistante de ceux chez qui elle va régresser</i> : ↑ taux d'ouverture du sillon temporal supérieur et du sillon frontal supérieur

Tableau 3.3: Synthèse des études analysant la morphologie des sillons corticaux chez les sujets MA.

3.3.2 Objectif

L'objectif de ce travail est :

- (1) d'étudier les différences morphologiques des sillons corticaux (ouverture des sillons) chez les sujets atteints de MA à début jeune et à début tardif en comparaison à des témoins appariés à l'âge,
- (2) de comparer l'intérêt diagnostique de l'ouverture des sillons en comparaison avec la mesure du volume hippocampique, dans chacun des groupes d'âge.

3.3.3 Matériel et Méthodes

- Population

La population incluse est issue des études IMABio3 et Biomag. Un consentement éclairé est recueilli pour chaque sujet inclu.

Chacun des sujets bénéficie de la réalisation d'un bilan neuropsychologique complet comprenant : un test d'efficacité cognitive globale (Mini Mental State Examination, MMSE) et un test de mémoire épisodique verbale (RL/RI 16). Un examen neurologique est réalisé chez chaque sujet. Tous les sujets bénéficient de la réalisation d'une imagerie par Tomographie par Emission de Positron au Pittsburg Compound C (TEP-PiB).

⇒ *Critères Inclusion :*

Les sujets inclus dans le groupe MA sont définis par :

- Un déficit de la mémoire épisodique de type temporel interne, caractérisé par des scores de rappel libre total faibles non améliorés par l'indigage (rappel libre total <18/48 ou rappel libre <40/48 au test de RL/RI 16), isolé ou associé à d'autres troubles cognitifs.
- Un marqueur physiopathologique de MA défini par une rétention amyloïde en faveur d'une MA (index global de rétention du PIB supérieur à 1.4 au TEP-PiB).

Les sujets MA sont séparés MA à début jeune (MAJ) lorsque les symptômes ont débuté avant 65 ans et en MA à début tardif (MAT) s'ils ont débuté après 65 ans.

Tous les sujets MA sont également séparés en deux groupes selon la sévérité de leur maladie :

- un groupe de sujets MA au stade débutant défini par un score de gravité CDR inférieur à 0.5 et
- un groupe de sujets MA au stade démentiel défini par un CDR supérieur à 1.

Les sujets témoins inclus dans cette étude sont définis par :

- Un bilan neuropsychologique normal pour l'âge et l'éducation
- l'absence de charge amyloïde pathologique au TEP-PiB (index global de rétention <1.4)

Les témoins sont également séparés en deux groupes : Témoins Jeunes de moins de 65 ans et en Témoins Agés de plus de 65 ans.

⇒ *Critères de non inclusion :*

L'ensemble des sujets malades et témoins présentant des antécédents psychiatriques lourds, des pathologies ou traitements pouvant interférer avec leur état cognitif, ou des lésions vasculaires corticales ou sous corticales sévères sont exclus de l'étude.

○ *Acquisition et traitement de l'image IRM*

⇒ *Séquences d'acquisition*

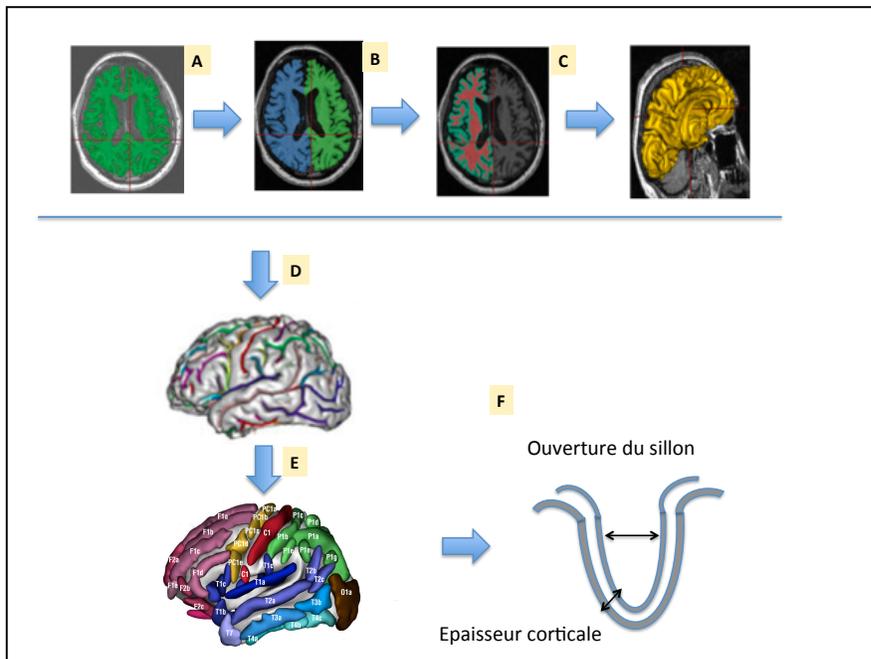
Une IRM cérébrale 3 Tesla TIM 32 canaux (Siemens) est réalisée chez tous les sujets. Les séquences d'acquisition comprennent une séquence 3D T1, une séquence FLAIR, une séquence T2 et T2* (écho de gradient).

⇒ *Segmentation et labellisation des sillons*

L'étude des sillons corticaux est réalisée à partir des séquences 3DT1. La segmentation et labellisation des sillons sont automatisées grâce au logiciel BrainVisa (<http://brainvisa.info/>, voir la figure e-1 en fin d'article pour l'identification des sillons par le logiciel Brain Visa). Un contrôle visuel est nécessaire pour chaque labellisation. Les étapes successives comprennent :

- La création d'un masque du cerveau : BrainVisa utilise le logiciel SPM5 afin d'isoler le parenchyme cérébral du LCR
- Séparation de l'hémisphère droit et gauche et le cervelet

- (C) Segmentation de la substance blanche, grise et le LCR
- (D) Extraction et identification automatique des sillons corticaux grâce à un atlas probabiliste de la version 4.2.1
- (E) Définition de 18 régions d'intérêt par hémisphère : Cette technique de segmentation des sillons permet d'identifier près de 60 sillons par hémisphère. Nous avons groupé les sillons en 18 régions d'intérêt par hémisphère, de façon à analyser le cortex dans son ensemble, tout en gardant une description détaillée des régions anatomiques les plus impliquées sur le plan physiopathologique (régions d'intérêt temporales et pariétales plus nombreuses)
- (F) Quantification de l'ouverture des sillons pour chaque sillon cortical.



3.3.4 Résultats

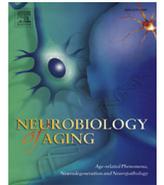
Neurobiology of Aging 36 (2015) 2932–2939



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Neurobiology of Aging

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neuaging



Sulcal morphology as a new imaging marker for the diagnosis of early onset Alzheimer's disease



Lorraine Hamelin^{a,b,*}, Maxime Bertoux^{a,b,c,1}, Michel Bottlaender^{d,e}, Helene Corne^{a,b}, Julien Lagarde^a, Valérie Hahn^a, Jean-François Mangin^d, Bruno Dubois^{b,f}, Marie Chupin^{b,g,h,i,j}, Leonardo Cruz de Souza^k, Olivier Colliot^{b,g,h,i,j}, Marie Sarazin^a

Table e-1 (Supplemental data): Hippocampal volumes and sulcal width measures between AD and controls.

		Subjects < 65 years old			Subjects > 65 years old		
		EOAD -P	EOAD -D	YC	LOAD -P	LOAD -D	OC
Mean HV/TIV		1.89 (0.20)	1.70 ^{a, b} (0.20)	2.08 (0.20)	1.66 ^{a, b} (0.30)	1.51 ^{a, b} (0.20)	2.02 (0.20)
Sulcal width measures							
Temporal	Collateral fissure	1.19 (0.59)	1.19 (0.22)	0.93 (0.29)	1.13 (0.34)	1.24 ^a (0.34)	0.94 (0.19)
	Rhinal sulci	3.39 (1.69)	3.61 (2.43)	1.98 (0.48)	2.75 (1.10)	3.24 (1.73)	2.53 (0.91)
	Temporo-polar sulci	3.03 ^a (0.93)	2.67 (0.62)	2.12 (0.44)	2.69 (0.57)	2.66 (0.92)	2.41 (0.46)
	Superior temporal sulci	1.53 ^b (0.57)	1.63 ^b (0.35)	0.98 (0.25)	1.47 (0.29)	1.64 ^a (0.42)	1.29 (0.32)
	Inferior temporal sulci	1.92 ^a (0.84)	1.77 ^a (0.29)	1.19 (0.22)	1.59 (0.32)	1.66 ^a (0.29)	1.40 (0.25)
	Temporo-occipital sulci	1.69 (0.49)	1.73 (0.34)	1.37 (0.30)	1.59 (0.29)	2.13 ^{a, b} (0.69)	1.50 (0.35)
Parietal	Precuneus sulci	2.12 ^a (0.59)	2.31 ^a (0.63)	1.60 (0.45)	2.01 (0.36)	1.99 (0.37)	1.95 (0.71)
	Posterior cingulate sulci	2.31 ^a (0.53)	2.32 ^a (0.47)	1.80 (0.53)	2.20 (0.29)	2.15 (0.41)	2.10 (0.54)
	Medial parieto-occipital sulci	1.35 (0.56)	1.56 ^a (0.59)	1.00 (0.34)	1.36 (0.33)	1.30 (0.31)	1.21 (0.45)
	Intra-parietal sulci	2.02 (0.46)	2.22 ^a (0.50)	1.66 (0.40)	2.03 (0.31)	2.05 (0.36)	1.87 (0.42)
Occipital	Occipital sulci	1.50 (0.49)	1.52 (0.23)	1.27 (0.15)	1.49 (0.27)	1.58 (0.20)	1.38 (0.29)
Frontal	Medial frontal sulci	2.52 (0.53)	2.60 (0.60)	2.16 (0.35)	2.57 (0.41)	2.42 (0.54)	2.28 (0.42)
	Central sulci	2.06 ^a (0.48)	2.06 (0.45)	1.64 (0.36)	2.14 (0.32)	2.23 (0.46)	1.97 (0.35)
	Precentral sulci	2.04 (0.57)	2.24 ^a (0.42)	1.76 (0.43)	2.17 (0.40)	2.16 (0.43)	2.00 (0.40)
	Lateral frontal sulci	2.48 (0.18)	2.54 (0.19)	2.07 (0.48)	2.37 (0.26)	2.40 (0.37)	2.21 (0.45)
	Orbital sulci	2.62 (0.47)	2.69 (0.38)	2.36 (0.32)	2.62 (0.30)	2.66 (0.51)	2.46 (0.36)

Legend:

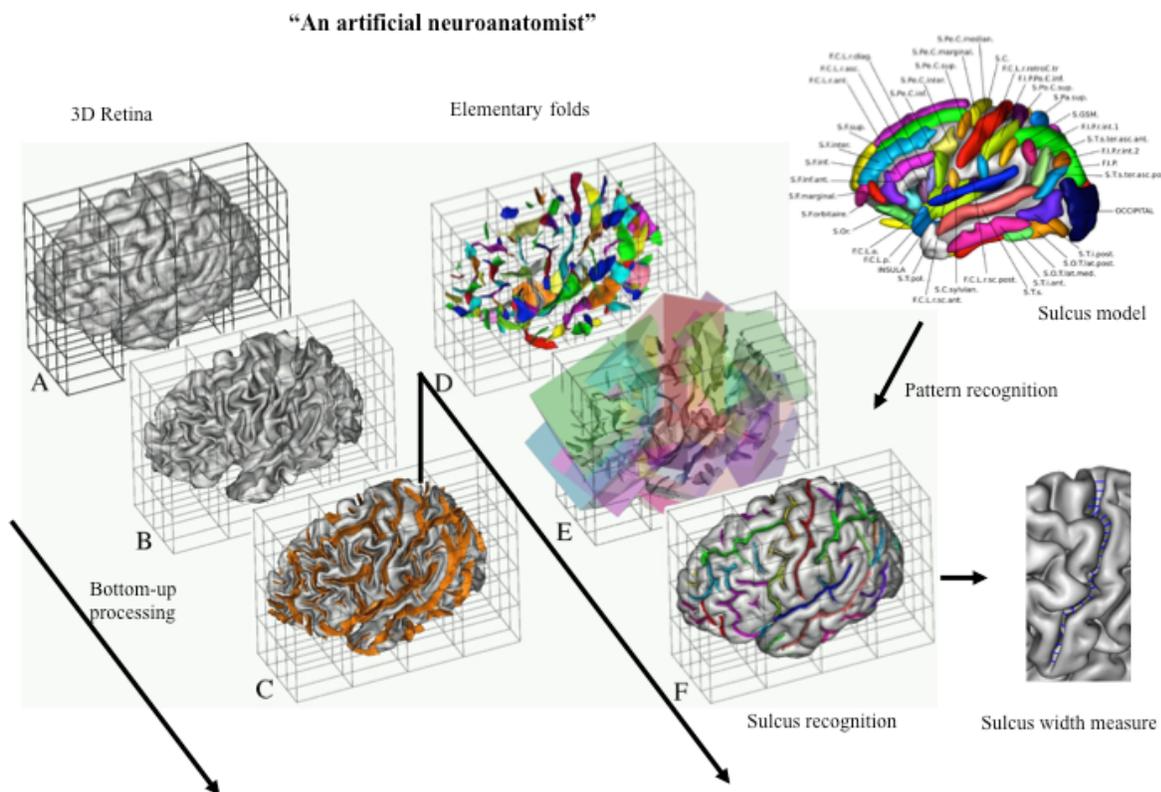
Abbreviations: EOAD-P = Early onset of AD at the prodromal stage; EOAD-D = Early onset of Alzheimer's disease at the dementia stage; LOAD-P = Late onset of AD at the prodromal stage; LOAD-D = Late onset of AD at the dementia stage; YC = Young Controls; OC = Old controls
HV/TIV = Hippocampal Volume normalized to the Total Intracranial Volume.

Values are given as means (SD).

^a $p < 0.05$ versus controls, ^b $p < 0.003$ versus controls (corrected for multiple comparisons).

Figure e-1 (Supplemental Data)

Title : BrainVisa sulcal extraction and identification pipelines.



Legend : A computer vision pipeline mimicking a human anatomist. Its 3-D retina is the standard space of the brain mapping community. After detection of the building blocks of the folding pattern from a negative mold of the brain, the sulci of the standard nomenclature are reassembled according to a model inferred from a learning database.

3.3.5 Conclusion et perspective

- Principaux résultats

Dans cette étude, nous avons comparé la mesure de l'ouverture des sillons corticaux au sein d'une population de sujets atteints d'une maladie d'Alzheimer à début précoce (<65ans) et à début tardif (>65ans) avec des témoins appariés à l'âge et en comparaison à la mesure du volume hippocampique.

Nous avons montré que l'ouverture des sillons corticaux des régions temporales et pariétales était plus importante chez les MA jeunes en comparaison aux témoins jeunes, alors que la mesure du volume hippocampique était similaire entre ces deux groupes. L'ouverture des sillons corticaux dans ces régions était un meilleur marqueur diagnostique que la mesure du volume hippocampique chez les sujets malades de moins de 65 ans.

Inversement, chez les sujets atteints d'une MA de plus de 65 ans, le volume hippocampique restait le meilleur marqueur diagnostique. Au delà de 65 ans, les modifications de la morphologie des sillons observées se confondaient avec l'effet du vieillissement normal.

- Cohérence externe

Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature qui montrent des topographies d'atrophie différentes entre les MA à début jeune et à début tardif, en comparaison avec des témoins appariés : plusieurs études en VBM mettent en évidence une atteinte corticale plus diffuse chez les sujets jeunes, notamment au niveau des régions pariétales, temporales, frontales et occipitales alors que seules les régions limbiques, temporales et plus particulièrement hippocampiques (bordées du sillon rhinal) sont plus atrophiées chez les sujets MA à début tardif (Frisoni *et al.*, 2005; Ishii *et al.*, 2005; Frisoni *et al.*, 2007; Möller *et al.*, 2013b). De même, Liu *et al.* a montré que l'âge pouvait être corrélé à l'ouverture des sillons, résultats concordant avec l'absence de différence d'ouverture des sillons corticaux chez les malades âgés en comparaison aux témoins appariés à l'âge (Liu *et al.*, 2010).

Dans la plupart des études, l'épaisseur corticale est le marqueur d'atrophie corticale habituellement utilisé et mesuré. Néanmoins, en pratique clinique courante, cette mesure n'est pas

accessible et les cliniciens et radiologues s'appuient le plus souvent sur l'analyse visuelle de l'ouverture des sillons corticaux comme marqueur indirect d'atrophie.

Les sillons sont des structures complexes, constitués de substance grise mais aussi de substance grise sous gyrale. Les mécanismes responsables de leurs modifications morphologiques sont encore peu connus. Chez le sujet sain, l'ouverture des sillons est corrélée à son épaisseur corticale mais aussi au volume de substance blanche sous gyrale (Kochunov, Paul M Thompson, *et al.*, 2008). Dans la MA, l'ouverture des sillons pourrait traduire à la fois des mécanismes d'atrophie corticale liés aux dépôts de DNF, mais aussi à l'atteinte précoce des faisceaux de substance blanche dans la MA (Villain *et al.*, 2010). Récemment, Cai et al ont montré qu'en comparaison à la mesure de l'épaisseur corticale et de la substance blanche sous gyrale, c'est l'ouverture des sillons qui était le marqueur diagnostique le plus performant pour distinguer malades MA et témoins (Cai *et al.*, 2017)

L'étude IRM des sillons apparaît comme un outil innovant capable de mettre en évidence les modifications morphologiques précoces des sillons au cours de la MA, qui diffèrent en fonction de l'âge des patients. Elle a l'avantage de s'affranchir de l'étape de normalisation spatiale utilisée en VBM, souvent imprécise chez les sujets âgés atrophiés (Bookstein, 2001). De plus, elle permet de fournir des données quantitatives individuelles.

- Principale limites

Une des principales limites de cette étude réside dans le critère d'inclusion de la population MA, intégrant la présence d'une atteinte de la mémoire épisodique. Comme nous l'avons vu précédemment, les formes non mnésiques sont fréquentes chez les patients atteints d'une MAJ. Il aurait été intéressant d'inclure dans cette analyse un groupe des sujets jeunes présentant cliniquement une forme corticale pure.

De même, l'inclusion de sujets porteurs d'une autre pathologie dégénérative que le MA (maladie fronto temporale, demence à corps de Lewy, demence vasculaire) aurait permis d'étudier l'intérêt des sillons comme marqueur de diagnostique différentiel.

- Perspectives

Des études complémentaires sont néanmoins nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes responsables de ces modifications, notamment par l'analyse conjuguée des faisceaux de substance blanche, mais aussi de l'épaisseur corticale. La confrontation de ces données d'élargissement à des données TEP d'imagerie Tau permettrait de mieux comprendre la physiopathologie de l'ouverture des sillons corticaux observées chez les sujets jeunes. Il serait intéressant de voir laquelle de ces deux mesures est atteinte la première au cours d'une MA du sujet jeune.

Dans l'hypothèse d'une participation neurodéveloppementale dans les formes jeunes de MA, il serait utile d'étudier les modifications morphologiques des sillons avant l'apparition des symptômes (ouverture mais aussi index de gyrification) afin d'explorer des éventuelles « zone de susceptibilité » corticale. De même, l'influence du génotypage de l'Apolipoprotéine E4 sur la structure des sillons mériteraient d'être plus largement explorée.

L'âge de survenue de la MA est un facteur modulateur de l'expression clinique mais également de l'expression morphologique de la maladie au niveau des sillons corticaux. Le sous-groupe de sujet jeune présente dès le stade prodromal une atteinte diffuse de la morphologie corticale avec un élargissement prédominant dans les régions temporo pariétales. Chez les malades plus âgés, les modifications de l'ouverture des sillons corticaux sont comparable à ceux des témoins âgés. Au delà de 65 ans, les modifications corticale observées ne sont pas spécifique de la MA et sont probablement le reflet du vieillissement.

Les outils diagnostiques utilisés pour l'analyse de la morphologie du cortex ou du volume hippocampique ont des performances différentes en fonction de l'âge des sujets. Il s'agit d'une observation primordiale dans le cadre des études thérapeutiques ultérieures, qui devront inclure une étude précise du cortex et des hippocampes et ne pas méconnaître les effets distincts de l'âge sur ces structures.

Chapitre 4 – Seconde et Troisième études : Etude de l'activation microgliale au cours de la MA

4.1 Introduction

4.1.1 Rappel sur le système immunitaire cérébral

L'immunité se distingue en deux volets distincts, l'immunité innée et l'immunité acquise, dont la complémentarité fonctionnelle et chronologique assure le déroulement optimal de la réponse immunitaire.

- Immunité innée

L'immunité innée est ancienne. Il s'agit de la première barrière naturelle, en l'absence d'immunisation préalable.

Au niveau cérébral, les principaux acteurs de l'immunité innée sont les cellules phagocytaires (monocytes et macrophages) ainsi que les facteurs solubles (complément, interférons). Les cellules dendritiques, les lymphocytes NK (Natural Killer) ainsi que les granulocytes, qui appartiennent également au système immunitaire inné, ne seront pas évoqués ici puisqu'ils sont absents du SNC à l'état basal.

Il existe deux types de macrophage au sein du parenchyme cérébral : les macrophages dits « résidents », plus communément appelés « cellules microgliales », présents à l'état basal, et les macrophages dit « infiltrants », qui sont des monocytes issus de précurseurs sanguins, qui infiltrent le SNC en cas d'agression. Positionnés de façon stratégique aux frontières du SNC, ce sont les cellules microgliales qui modulent l'entrée des cellules immunitaires périphériques au sein du SNC.

Les cellules de l'immunité innée sont dotées de récepteurs dit PRR (Pattern Recognition Receptors) qui scrutent continuellement l'environnement et reconnaissent des signatures moléculaires associés à un pathogène comme les PAMPs (Pathogen Associated Molecular Pattern), mais aussi à ceux associés à un danger, les DAMPs (Danger Associated Molecular Pattern). La reconnaissance effectuée par ces récepteurs initie une réaction semi spécifique visant à protéger et à réparer l'organisme d'une agression extérieure de différentes façons :

- Les cellules macrophagiques ou monocytaires sont dotées de pouvoir de phagocytose.

- Elles sont capables de présenter les antigènes aux acteurs de la réponse immunitaire adaptative (Lymphocytes T essentiellement).
- Elles synthétisent des molécules pro-inflammatoires mais sont également impliquées dans des mécanismes de réparation tissulaire.
- Certains auteurs ont récemment mis en évidence l'existence possible d'une forme de mémoire immunitaire chez les cellules de l'immunité innée. Elle aurait été acquise au cours d'un entraînement immunitaire (« trained immunity »), résultant de mécanismes de modification épigénétiques et de modulation des récepteurs de reconnaissance (Netea, 2013; Quintin *et al.*, 2014).

Au travers du mécanisme de présentation de l'antigène aux lymphocytes T, les cellules de l'immunité innée font le lien avec l'activation plus spécifique des acteurs de l'immunité adaptative.

- Immunité adaptative

L'immunité acquise ou adaptative est la pierre angulaire de la mémoire immunitaire.

Au sein de l'organisme, les lymphocytes T, produits au niveau du thymus, se différencient schématiquement en deux grandes classes : les lymphocytes CD4+ (dit « helpers ») et CD8+ (dit « cytotoxiques »). Les lymphocytes T reconnaissent des fragments peptidiques (liés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité classe I ou II), via une cellule présentatrice d'antigène qui envoie un co-signal aux cellules lymphocytaires B. La reconnaissance de la cible antigénique par les lymphocytes B induit leur expansion clonale. Une partie de ces lymphocytes se transforme alors en plasmocytes (producteur d'Immunoglobulines (Ig) spécifiques de l'antigène).

Au niveau cérébral, les acteurs de la réponse immunitaire adaptative sont sous-représentés.

A l'inverse du reste de l'organisme, à l'état basal et dans les conditions physiologiques, le SNC cérébral est considéré comme leucopénique : le parenchyme cérébral est très faiblement pourvu en lymphocytes :

- Ils sont représentés majoritairement par les lymphocytes T, présents à de très faibles concentrations dans le SNC. Quelques rares lymphocytes T CD4+ et quelques cellules présentatives d'antigène sont retrouvés dans le SNC, au niveau des espaces sous arachnoïdiens. Ces cellules T CD4+ ne comprennent que très peu de cellules naïves : ce sont le plus souvent des lymphocytes mémoires effecteurs immédiatement, qui n'ont pas à se différencier. Il est possible que ces cellules pénètrent dans le SNC de la périphérie, par les plexus choroïdes, dans les ventricules (Engelhardt *et al.*, 2017).
- Aucune cellule dendritique n'est présente dans le SNC dans les conditions physiologiques.
- Les lymphocytes B sont également absents du parenchyme cérébral à l'état basal. Ils s'y retrouvent lors de la rupture anatomique ou fonctionnelle de la BHE, dans les états pathologiques comme la SEP, les AVC.

- Organisation structurelle

⇒ ***La BHE (Barrière Hémato Encéphalique), spécificité du SNC.***

La barrière hémato encéphalique est constituée d'une succession de strates comprenant, comme acteurs principaux de son étanchéité :

-Des cellules endothéliales qui ont la particularité d'avoir un nombre élevé de mitochondries, une activité pinocytaire minimale, ainsi que des jonctions serrées. La conséquence principale de cette organisation est le faible passage para-cellulaire, limité par la présence des jonctions serrées, ayant un rôle majeur dans l'étanchéité de la BHE.

-Des péricytes et la lame basale qui constituent entre autre un support structurel.

-Des pieds des prolongements astrocytaires qui entourent les cellules endothéliales et les péricytes.

Les transports à travers la BHE se réalisent en majorité par un passage passif trans-cellulaire, accordé aux molécules de petite taille et liposolubles. Le glucose ainsi que les acides aminés essentiels bénéficient de transports spécifiques.

Des lymphocytes T peuvent néanmoins pénétrer dans le parenchyme cérébral. Il existe des molécules d'adhérence (ICAM 1, VCAM1, PERCAM1) à la surface des cellules endothéliales qui peuvent conduire à l'ouverture des jonctions intercellulaires et permettre leur migration dans le SNC.

⇒ ***Le système de drainage non conventionnel***

Pour être initiée, la réponse immunitaire nécessite que les antigènes soient drainés au contact des cellules présentatrices d'antigène et qu'elles migrent ensuite vers les ganglions lymphatiques afin d'activer la réaction immunitaire. Dans les organes périphériques, le liquide interstitiel est cheminé par les vaisseaux lymphatiques jusqu'aux ganglions.

Le système lymphatique a une présentation singulière au sein du SNC : le liquide interstitiel circule au sein du parenchyme cérébral. De plus, le parenchyme baigne lui-même dans le LCR produit par les plexus choroïdes (permettant la circulation de neurotransmetteurs, cytokines et l'élimination des déchets).

Longtemps, le SNC a été considéré comme un organe dénué de drainage lymphatique, du moins « conventionnel ». Bien que l'existence de ganglions profonds cervicaux, drainant le LCR, soit connue depuis plus de 50 ans (Földi *et al.*, 1966), les voies lymphatiques utilisées par le LCR pour rejoindre les ganglions profonds ont longtemps fait l'objet de débats. Deux voies de circulation du LCR étaient communément décrites, malgré l'absence de preuve de l'existence de vaisseaux lymphatiques à proprement parler :

- Le LCR pouvait être résorbé par les granulations arachnoïdiennes au niveau des sinus veineux méningés dans la dure-mère,
- Ou alors le LCR passait de l'espace sous arachnoïdien vers le réseau lymphatique de la muqueuse nasale, via la plaque cribreuse de l'ethmoïde.

Grâce à de nouvelles techniques de dissection des méninges, ce n'est qu'en 2015 que Louveau et al mettent en évidence l'existence de vaisseaux présentant toutes les caractéristiques moléculaires des vaisseaux lymphatiques périphériques, le long des sinus veineux des méninges. Ces vaisseaux semblent être capables de drainer des macromolécules du LCR vers les ganglions cervicaux profonds.

De plus, à l'inverse du parenchyme cérébral (dépourvu de cellules de l'immunité adaptative), des lymphocytes T, B et mêmes de cellules dendritiques ont été observés au sein de ces vaisseaux lymphatiques méningés (Louveau *et al.*, 2015) (*Figure 4-1*).

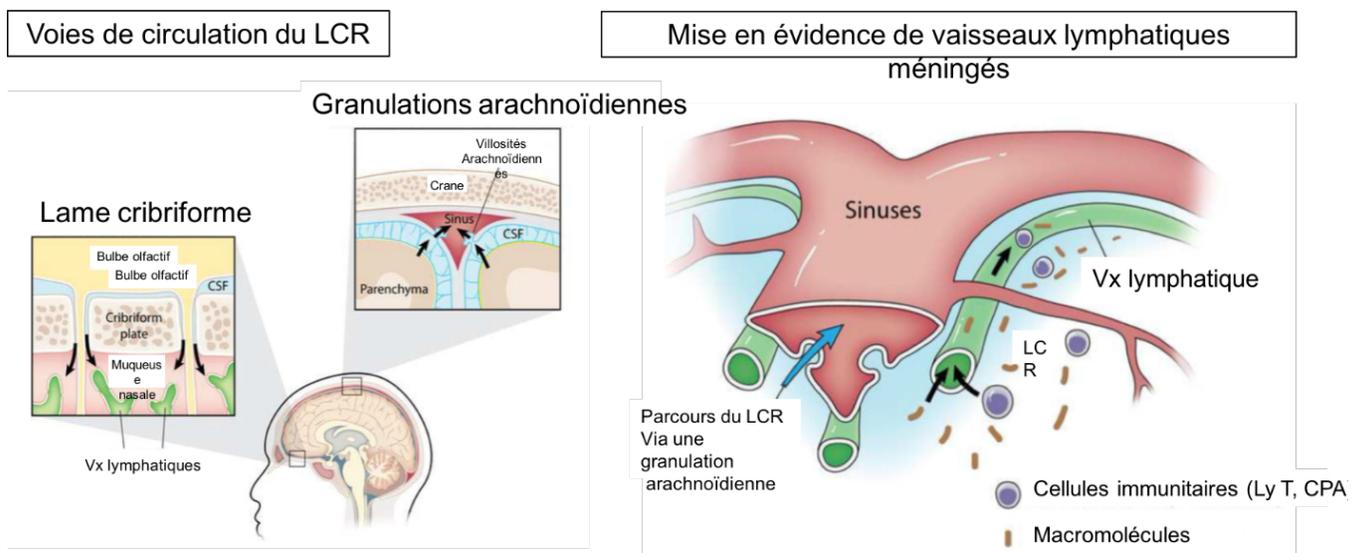


Figure 4-1: Organisation du système lymphatique cérébral, adapté de Louveau, Harris, et al., 2015

- Organisation fonctionnelle de la réponse cérébrale immunitaire cérébrale.

Le SNC a longtemps été considéré comme un site immuno-privilegié, par la présence d'une BHE et d'un système de drainage non conventionnel, limitant à la fois l'infiltration d'antigène au sein du SNC mais aussi la présentation des antigènes au système immunitaire cérébral.

L'immuno-privilege n'est en fait que relatif et compartimenté. Les cellules immunitaires ont en effet un fonctionnement adapté et très finement régulé au sein du SNC pour répondre à toute agression de manière adaptée.

A l'état basal et en l'absence de rupture de la BHE, les cellules microgliales sont les seules cellules immunitaires résidentes du SNC. Elles s'établissent au premier plan dans la surveillance immunologique du milieu cérébral. Dans le cas des pathologies neurodégénératives, elles sont la pierre angulaire de la réponse immunitaire et peuvent également coordonner le recrutement de cellules monocytaire de la périphérie. Lors d'une rupture de la BHE, observée dans d'autres pathologies comme la SEP ou l'ischémie cérébrale, l'immunité périphérique, adaptative et innée, peut pénétrer dans le SNC.

4.1.2 La microglie, principale cellule immunocompétente du SNC

- Définition et historique

Seule cellule immunitaire résidente du SNC, la microglie représente entre 5 à 20% des cellules gliales soit environ 10% des cellules du cerveau, et sont aussi nombreuses que les neurones.

En 1932, Pio Del rio Hortega publie dans la revue *Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System* un chapitre visionnaire intitulé « Microglia ». Il publie plusieurs études de 1919 à 1927, dans lesquelles il étudie les cellules microgliales avec une imprégnation à l'argent (silver carbonate impregnation). Il appelle ces cellules « microgliocytes », qui deviendront les « cellules d'Hortega » puis « cellules microgliales » après la seconde guerre mondiale.

Suite à ses observations, Hortega émet une série d'hypothèses sur le fonctionnement de ces cellules :

1. La microglie entre dans le cerveau pendant le développement cérébral précoce
2. Les cellules microgliales ont une morphologie amiboïde et sont d'origine mésodermique.
3. Elles utilisent les vaisseaux ainsi que les axones pour leur migration et leur entrée dans le parenchyme cérébral.
4. Elles se transforment en un phénotype morphologique ramifié dans les cerveaux matures.
5. Dans le cerveau mature, elles sont dispersées dans tout le SNC.
6. Chaque cellule microgliales occupe un territoire particulier.
7. Après un événement déclencheur pathologique, elles se transforment et acquièrent un phénotype amiboïde semblable à celui observé lors de leur développement.
8. Ces cellules ont la capacité de migrer, proliférer, et phagocyter.

Plus d'un siècle après, toutes ces hypothèses ont été confirmées.

- Origine extra embryonnaire

L'origine des cellules microgliales a été un sujet à controverses.

Leur origine a longtemps été attribuée au neuroectoderme comme les neurones, les cellules astrocytaires ou encore les cellules dendritiques. Par leur ressemblance aux cellules macrophagiques, leur origine hématopoïétique a également rapidement été évoquée (McKercher *et al.*, 1996). Néanmoins, la question de l'origine hématopoïétique primitive ou définitive des progéniteurs de la microglie est restée longtemps un sujet de discussion.

Bien que les travaux de Del Rio Hortega supposaient déjà que les cellules microgliales envahissaient très précocement le SNC, avant l'hématopoïèse définitive, ce n'est que récemment que la question a été élucidée. Ginhoux *et al.* ont montré en 2010 que la microglie de la souris est issue de progéniteurs erythromyeloïdes, issus de l'hématopoïèse primitive, extra embryonnaire (au niveau du sac vitellin, aux alentours de la 7.5 jour de vie embryonnaire chez la souris) qui migrent très précocement le long du système vasculaire primitif afin de coloniser le neuroépithélium et proliférer dans ce qui n'est encore qu'une ébauche du SNC (Ginhoux *et al.*, 2010; Kierdorf *et al.*, 2013). Cette hématopoïèse précoce du sac vitellin est dite primitive puisqu'elle dérive de cellules souches pluripotentes produites par le placenta. Ces cellules vont ensuite migrer secondairement dans le foie fœtal puis la moelle osseuse pour y produire les autres cellules hématopoïétiques (hématopoïèse définitive).

- Entrée dans le SNC

Les cellules microgliales sont donc issues de l'hématopoïèse extra embryonnaire et ses progéniteurs pénètrent dans le SNC par différentes voie d'entrées appelées « Fontaines de microglie » par Rio de Ortega : (1) à travers les méninges, après avoir traversé la surface piaie, ou (2) à travers les ventricules, en franchissant le neuroépithélium. Ces voies d'entrées sont rendues possibles par l'immaturation de la BHE à ce stade de développement (Navascués *et al.*, 2000).

- Dispersion, prolifération et différenciation et renouvellement local indépendant

Après leur entrée dans le SNC, les cellules microgliales vont se disperser. Elles effectuent une migration initialement tangentielle, en s'amassant dans les régions de faisceaux axonaux dans la substance blanche en voie de maturation puis de manière radiale vers les couches corticales (laissant supposer un rôle dans la régulation de la neurogénèse). Les cellules prolifèrent ensuite, sous leur forme amiboïde pour enfin se différencier en leur morphotype caractéristique ramifié.

Contrairement aux macrophages périphériques, qui sont en permanence renouvelés par la moelle osseuse, les cellules microgliales ont un renouvellement local et autonome, indépendant de leurs progéniteurs dans les conditions physiologiques. Néanmoins, si une atteinte de la microglie survient, des phagocytes périphériques peuvent être recrutés dans le SNC (Varvel *et al.*, 2012).

- Caractéristiques

La cellule microgliale a une morphologie plastique et un phénotype très hétérogène. Sa maturation, son phénotype ainsi que son rôle sont intimement liés au microenvironnement cérébral.

⇒ « *Resting microglia* »

Dans les études *in vitro* ou neuropathologiques, en l'absence de toute agression et de toute activation, la microglie a souvent été décrite dans comme quiescente, inerte, en contraste avec le phénotype qu'elle adopte lors de l'activation microgliale.

Chez les sujets sains, la microglie se présente sous la forme d'une cellule au soma épileptoïde de petite taille, avec des ramifications fines, orientées de manière radiale par rapport au corps cellulaire, et peu de cytoplasme. Les études utilisant l'imagerie photonique (Davalos *et al.*, 2005; Nimmerjahn *et al.*, 2005) appliquée un modèle de souris transgénique dont la microglie exprime une protéine fluorescente verte EGFP, permettant ainsi de visualiser la microglie sans intervention invasive au sein de son microenvironnement.

Contrairement aux études neuropathologiques, ces études montrent une facette jusque là méconnue des cellules microgliales : ce sont des cellules hautement mobiles et dynamiques, même en l'absence d'agression extérieure. Leurs ramifications sont en mouvement permanent, oscillant entre extensions et rétractation. Elles présentent de nombreuses protrusions qui ont une dynamique aléatoire dans l'environnement extracellulaire, qu'elles sont capables de sonder en quelques heures seulement. Les cellules microgliales sont parmi les plus rapides du SNC et sont capables d'explorer l'ensemble du cerveau en moins de 4 heures, ce qui contraste avec leur description de cellules « quiescentes ».

La microglie est confinée à un territoire propre et n'empiète pas sur celui des cellules adjacentes. Ces cellules sont distribuées de manière hétérogènes dans l'espace : elles sont plus abondantes dans la substance grise en comparaison avec la substance blanche, et plus représentées dans certaines structures comme les hippocampes, la substance noire, le télencéphale, les ganglions de la base. Inversement, elles sont absentes du cervelet et du tronc cérébral (Lawson *et al.*, 1990).

⇒ **Microglie « activée »**

Avec un seuil d'activation très bas, les cellules microgliales sont réactives au moindre changement de leur environnement (Kreutzberg, 1996). Toute menace à l'équilibre du SNC (pathogène extérieurs, traumatismes, dysfonction neuronale) entraîne une modification morphologique et fonctionnelle de la cellule microgliale (Sousa *et al.*, 2017). Ce mécanisme est communément appelé « activation microgliale » du fait de la rapidité de cette transformation (Kettenmann *et al.*, 2011).

- Sur le plan morphologique, le corps cellulaire s'élargit, les ramifications, moins nombreuses, se raccourcissent. La cellule revêt son aspect amiboïde embryonnaire. La densité microgliale augmente (par prolifération) afin de protéger et restaurer les lésions tissulaires.

Le recrutement de cellules microgliales est proportionnel à la sévérité de la lésion, et a lieu au sein de l'environnement local. Il survient en quelques minutes et peut durer jusqu'à plusieurs semaines (Morioka *et al.*, 1991). Afin d'élaborer la réponse la plus adaptée, il existe plusieurs patterns d'activations et une grande malléabilité du phénotype microglial.

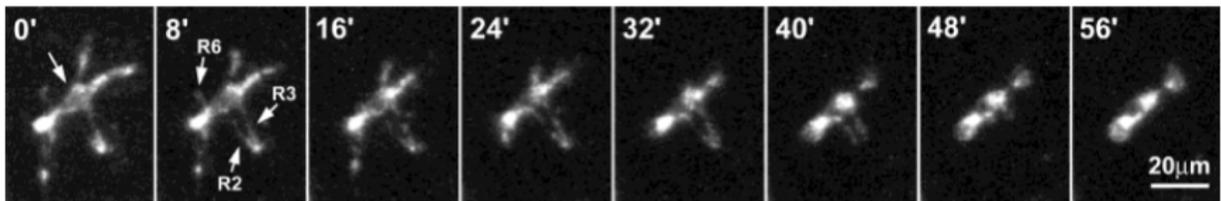


Figure 4-2 : Modifications morphologique de la cellule microgliale au cours de son activation, selon Stence *et al.*, 2001.

- Sur le plan fonctionnel, elles adoptent un profil combinant prolifération, migration et phagocytose. Des facteurs chémokines sont sécrétés afin de guider et recruter les cellules immunitaires vers le SNC. Elles ont la capacité de sécréter des cytokines, des facteurs neurotrophiques, et de présenter les antigènes aux lymphocytes T.

La cellule microgliale, lors de son activation, a les mêmes caractéristiques que les macrophages. Il est néanmoins important de souligner que, au vu de la particularité du SNC « immunodéprimé », la réponse microgliale est finement régulée, afin de protéger le parenchyme cérébral d'une réaction immunitaire trop importante.

Le terme d'activation microgliale est aujourd'hui critiqué puisqu'il ne reflète pas les subtilités des fonctions de la microglie. Son principal rôle est la surveillance permanente de son microenvironnement, auquel ses actions sont strictement dépendantes et finement ajustées.

- Rôles physiologiques

Un des principaux rôles de la microglie réside au maintien de l'homéostasie physiologique du cerveau.

⇒ ***Embryonnaire***

La microglie embryonnaire a un rôle dans le développement du système nerveux. Elle joue un rôle dans la mort développementale des motoneurones (Rigato *et al.*, 2011) et dans l'induction apoptotique in vitro (Sedel *et al.*, 2004).

L'activation embryonnaire des cellules microgliales est également impliquée dans la neurogénèse du cerveau en développement. Cunningham et al montrent qu'elles régulent le pool des précurseurs neuronaux in utero (Cunningham *et al.*, 2013). De même, elle est impliquée dans l'angiogenèse chez la souris (Arnold and Betsholtz, 2013).

⇒ ***Maintien de l'environnement cérébral***

Les cellules microgliales sont très actives, même lorsque leur phénotype est dit quiescent (« resting »). Elles participent :

- Au maintien des synapses.
- Au support trophique via la production de facteurs de croissances qui protègent et régulent la survie et la régénération des cellules neuronales.
- A la réponse aux infections et dégâts par production de cytokines.
- A la formation et maintenance des vaisseaux sanguins.
- A la phagocytose de débris cellulaires.
- De façon centrale dans les processus de neurogénèse, de développement synaptique, de maturation et de connectivité (contact avec les synapses, qu'elles régulent).
- A la régulation de la potentialisation à long terme.

⇒ ***Surveillance immunitaire***

La microglie est la seule cellule immunitaire résidente du SNC et constitue la première sentinelle du système immunitaire inné contre les pathogènes extérieurs et lésions tissulaires. Il s'agit de l'interlocuteur principal entre le SNC et le système immunitaire.

La microglie est capable d'initier la réponse immunitaire innée, et peut participer à la mise à l'œuvre de l'immunité adaptative par le mécanisme de présentation de l'antigène aux lymphocytes.

- Polarisation de la microglie

Certains auteurs proposent une simplification du spectre phénotypique de la microglie, calquée sur la classification des macrophages. Ainsi sont décrits les profils dits « M1 like », dit profil « classique », anti-microbien et proinflammatoire en opposition au profil « M2 like », dit profil « alternatif », responsable de phagocytose, réparation tissulaire et maintien de l'homéostasie (Prinz and Priller, 2017).

Cette polarisation de la microglie est discutée, considérée comme trop archaïque pour décrire avec précision la dynamique et plasticité de la microglie. Pour certains auteurs, cette classification ne dépeindrait que les phénotypes extrêmes de l'activation microgliale observés lors de la réponse inflammatoire et elle omettrait les subtilités morphologiques et fonctionnelles de la microglie à l'état basal (Hanisch, 2013; Martinez and Gordon, 2014; Ransohoff, 2016) .

4.2 La microglie dans la MA

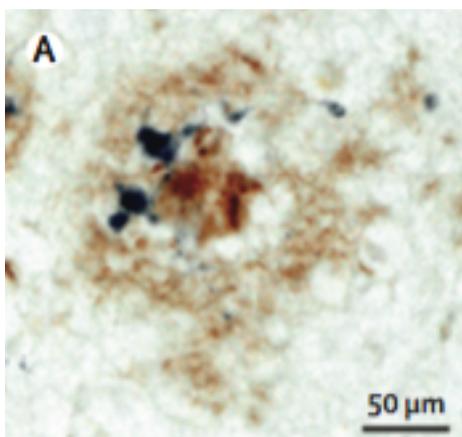
L'implication de la microglie dans la physiopathologie de la MA a longtemps été considérée comme un épiphénomène, survenant aux stades évolués de la maladie et sans contribution active sur la pathologie amyloïde.

Plusieurs arguments en faveur d'une implication de l'activation microgliale dans la physiopathologie de MA ont néanmoins été récemment décrits.

4.2.1 Argument neuropathologiques

L'examen neuropathologique des cerveaux de sujets atteints de MA, comparé à des témoins (McGeer *et al.*, 1988; Vehmas *et al.*, 2003) montre :

- Une augmentation du nombre de cellules microgliales environnantes aux dépôts d'A β chez les sujets MA, en comparaison aux témoins.
- La microglie est présente au sein des dépôts amyloïdes, notamment au centre des plaques séniles, ce qui suggère la phagocytose de l'A β . On retrouve également des dépôts de protéine Tau au sein de la microglie, supposant une phagocytose des neurites dystrophiques.



*Figure 4-3 : Examen neuropathologique montrant des cellules microgliales (en bleu) au sein de dépôts amyloïdes (en marron) dans le cortex pariétal d'un sujet MA, issu de Heneka *et al.*, 2015*

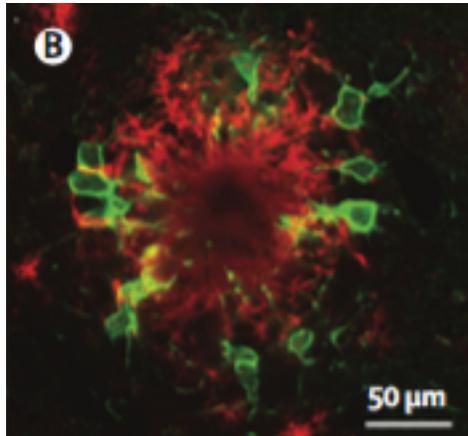


Figure 4-4: Cellules microgliales activées (en vert) au sein d'une plaque amyloïde (en rouge) sur une coupe cérébrale d'une souris transgénique APP/PSEN1, issu de Heneka et al, 2015

Les ramifications microgliales interagissent étroitement avec les formes fibrillaires d'A β . Cette proximité a même laissé supposer un temps que la microglie était responsable des dépôts d'A β .

4.2.2 Études génétiques récentes

Dans la MA, certaines études GWAS ont mis en évidence des mutations de gènes impliqués dans l'homéostat immunitaire cérébral, plus précisément dans la réponse immunitaire innée (cellules microgliales et autres cellules myéloïde) :

- TREM2 « Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2 »

Ce gène code pour le récepteur de la microglie situé sur les cellules myéloïdes. La mutation homozygote de TREM2 est responsable de la maladie de Nasu-Hakola (qui associe une ostéodysplasie polycystique et lipomembraneuse, avec une leucoencéphalopathie sclérosante et une démence présénile). En 1983, Bird et al décrivent l'autopsie d'une patiente de 43 ans atteinte de cette maladie ; son examen neuropathologique révèle l'existence de nombreuses plaques séniles et de DNF (Bird *et al.*, 1983).

Plus récemment, plusieurs études GWAS ont identifié la présence à l'état hétérozygote de la mutation R47H (rs75932628) comme facteur de risque de la MA (Jonsson *et al.*, 2013; Guerreiro and Hardy, 2014). Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse (Correspondance NEJM, 2013) avec un odds ratio de développer une MA aux alentours de 3.5 chez les sujets porteurs d'une

mutation hétérozygote, ce qui est proche de l' Odds Ratio de l'ApoE. Cette mutation perturberait les voies de signalisation induite par TREM2 (Song *et al.*, 2017).

⇒ **Fonction de TREM2 issus de modèle animaux (souris transgénique)**

L'étude de TREM2 chez la souris transgénique a permis d'émettre plusieurs hypothèses quant à la fonction du récepteur TREM2 et son implication dans la réponse microgliale à l'A β : elles sont résumées dans les revues de Colonna and Wang, 2016; Ulrich *et al.*, 2017:

- TREM2 favoriserait la phagocytose du peptide amyloïde et de cellules en apoptose, et inhiberait également le signal pro-inflammatoire induit par les PRR (Pattern Recognition Receptors) (modèle a),
- TREM2 favoriserait le maintien de la reconnaissance de l'A β par les PRR (modèle b),
- TREM2 d'engendrerait le recrutement de cellules monocytaires via la BHE (modèle c),
- TREM2 participerait à la survie de la cellule microgliale (modèle d).

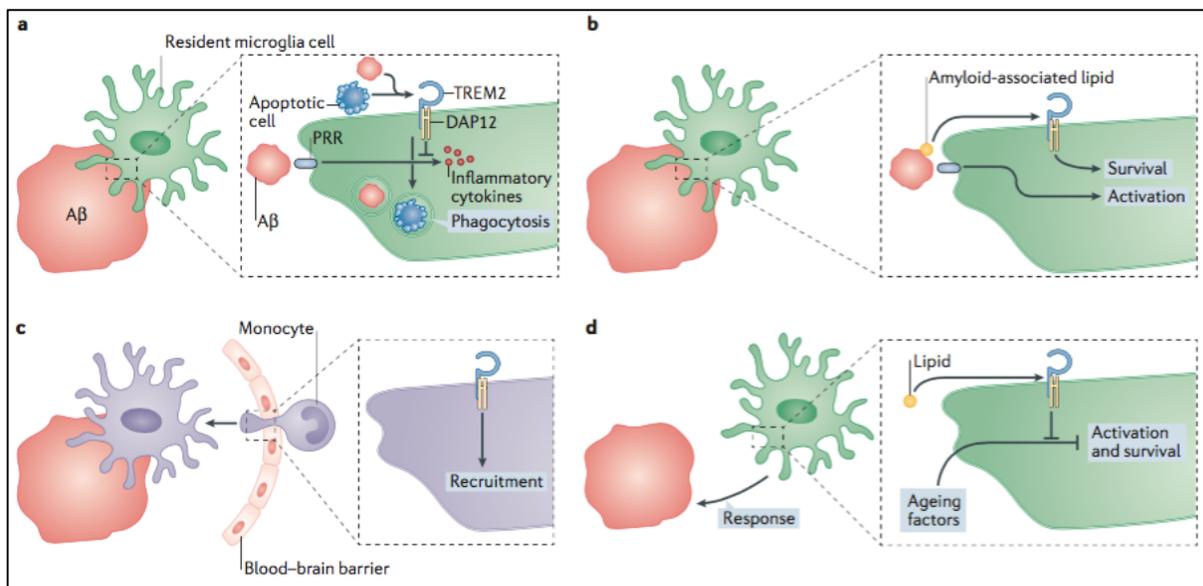


Figure 4-5: Différentes hypothèses du rôle de TREM2 dans la MA (illustration issue de Colonna and Wang, 2016)

⇒ *Dosage de la fraction soluble dans le liquide céphalo rachidien des sujets MA*

La protéine TREM2 est clivée dans sa portion extracellulaire par des protéases, formant ainsi une portion soluble de TREM2 (sTREM2) qui est relâchée dans le SNC et dosable dans le LCR. Le rôle et la signification de cette portion soluble ne sont pas clairement établis. Les études menées sur le LCR de sujets malades et contrôles ont jusque là révélé des résultats discordants :

- Heslegrave *et al.*, 2016 (n=37 sujets MA et n=22 contrôles), Piccio *et al.*, 2016 (n=180 MA) retrouvent une augmentation de sTREM2 chez les sujets malades, corrélant positivement avec les protéines Tau et Phospho Tau. L'équipe de Suarez-Calvet et al retrouve des résultats similaires (Suárez-Calvet *et al.*, 2016, p. 2). Dans un second article de 2016, ces résultats sont également observés sur la cohorte DIAN où est analysé le LCR de n=127 porteurs d'une mutation APP, PSEN1 ou PSEN2 et n= 91 sujets témoins (Suarez-Calvet *et al.*, 2016).
- Les études menées par Henjum *et al.*, 2016 (n= 75 témoins et n=75 sujets MA) et Kleinberger *et al.*, 2014 (n=88 témoins et n=56 sujets MA) ne retrouvent pas de différences entre les groupes voire une diminution de sTREM2 chez les malades. Henjum met en évidence une corrélation avec l'âge et une corrélation avec les protéines Tau et phospho Tau chez les malades, mais également chez les témoins.

Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'appréhender avec précision la signification du taux de sTREM2 dans le LCR.

- Autres mutations

Le gène CD33 est un gène localisé sur le chromosome 19 et il code pour un antigène de surface de la cellule microgliale. Il est exprimé à proximité du centre des plaques séniles. CD33 est plus exprimé chez les sujets MA que chez les sujets témoins.

L'expression microgliale de CD33 empêche la clairance du peptide A β et augmente in vitro la concentration de peptide A β , une diminution de l'activation microgliale, une diminution de l'internalisation des peptides A β 42 et une accumulation des dépôts neuritiques et fibrillaire d'A β (Griciuc *et al.*, 2013).

Le gène CR1 est situé sur le premier chromosome. Il code pour le récepteur 1 des composants 3b/4b du complément. Il est exprimé à la surface des cellules des cellules sanguines,

des plexus choroïdes, de la microglie et des neurones. Il se fixe sur les composants 3b/4b du complément, qu'il module. Deux polymorphisme ont été identifiés dans l'augmentation du risque de MA, et associés à un déclin en mémoire épisodique (Keenan *et al.*, 2012).

Sur le chromosome 11, le **groupe de gène MS4A** (Membrane Spanning four Domains, Subfamily A), codant pour des protéines membranaires est constitués de 12 gènes différents, est également associé à un risque accru de développer une MA (OR=0.82) (Zhu *et al.*, 2017). Le rôle de ces gènes n'est pas encore clairement établi, mais ils seraient impliqués dans le contrôle de la cellule immunitaire.

En analysant les réseaux de transcriptomes exprimés sur le parenchyme cérébral de plus de 1647 sujets atteints d'une MA sporadique Zhang et al met en évidence l'implication majeure d'un module spécifique à la microglie, dominé par des gènes participant de la phagocytose de la microglie, TREM2 étant le régulateur clé de ce module (Zhang et al. 2013).

4.2.3 Mécanisme physiopathologique de l'activation microgliale dans la MA

L'accumulation de dépôts amyloïdes dans la MA entraîne une réaction microgliale comprenant différents étapes (Rogers and Lue, 2001; Heneka *et al.*, 2014)(Figure 4-6) :

- L'attraction chémotaxique de la microglie vers les dépôts d'A β ,
- La reconnaissance de l'A β sous forme fibrillaire par les récepteurs de la cellule microgliale. Les récepteurs de surface TLR (TLR 2, 4, 6) ainsi que les récepteurs scavengers (Scara1, CD36, CD14, α 6 β 1, CD37) entraînent l'initiation de la réponse immunitaire innée avec:
 - ⇒ L'activation microgliale avec l'expression à sa surface de CMH classe II, la sécrétion de chémokines (IL8, MIP-1 α , MCP1) et cytokines pro-inflammatoires et neurotoxiques (comme IL1 β , IL6, TNF α et NO)
 - ⇒ La phagocytose des peptides fibrillaires d'A β . Ces peptides sont retrouvés dans la microglie dans plusieurs études, sans que le mécanisme exact de sa dégradation ne soit élucidé.

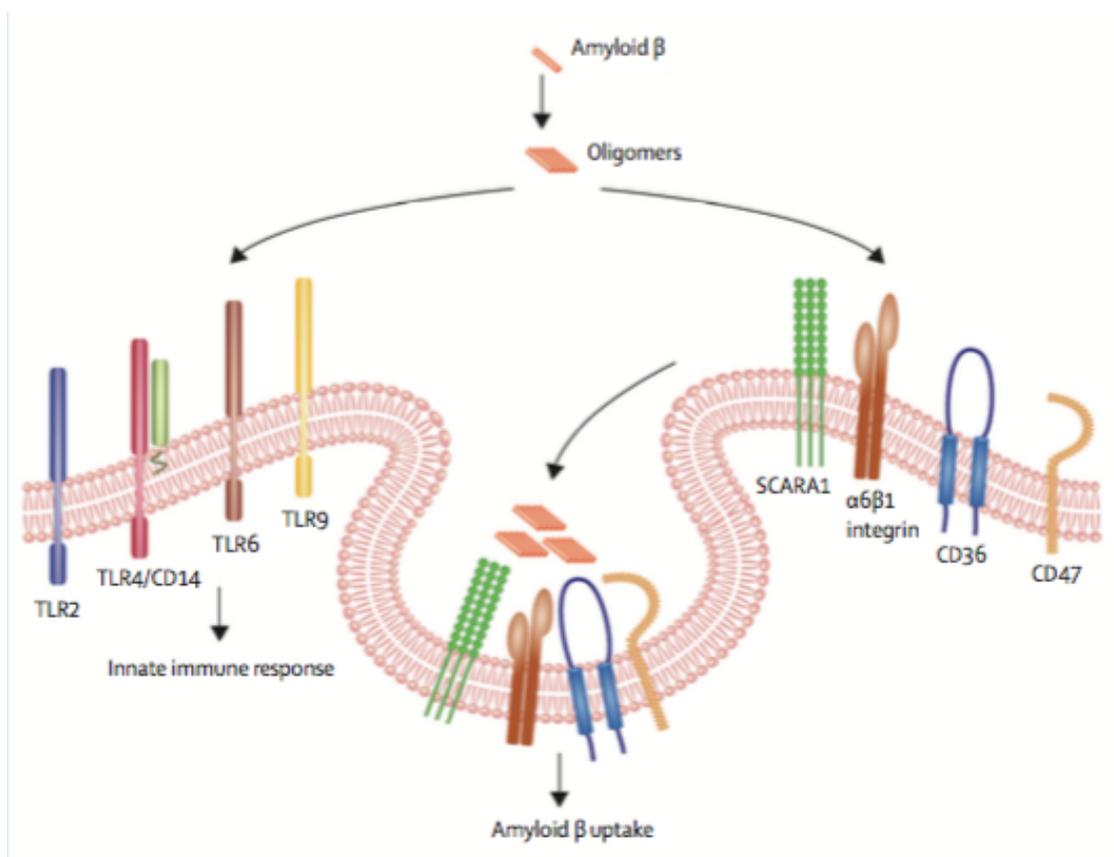


Figure 4-6: Phagocytose du peptide A β selon Heneka *et al.*, 2015

4.2.4 Hypothèses physiopathologiques

Le rôle exact de la microglie dans la MA fait l'objet de débats intégrant différentes hypothèses physiopathologiques.

- « **Good or bad microglia** » (Weitz and Town, 2012; Heneka *et al.*, 2015)

⇒ « **Bad Microglia** »

L'idée du rôle délétère de la microglie dans la MA provient des premières études neuropathologiques de sujet MA par Wisniewski qui, en décrivant l'existence de cellules microgliales à proximité des plaques et dépôts fibrillaires d'A β , formulait l'hypothèse selon laquelle la microglie serait responsable de la production excessive d'amyloïde (Wisniewski *et al.*, 1989, 1990). La mise en évidence en neuropathologie de facteurs proinflammatoires à proximité des plaques séniles confortait cette hypothèse (McGeer and McGeer, 2004). Ces descriptions ont motivé la réalisation de plusieurs études épidémiologiques au début des années 1990, dans lesquelles il était montré que les sujets ayant une pathologie arthritique (conduisant à une prise régulière d'anti-inflammatoires) avaient un risque moindre de développer une MA (McGeer *et al.*, 1996).

L'hypothèse d'une microglie toxique a également été portée par de nombreuses études réalisées dans les modèles transgéniques de souris MA. Plusieurs de ces études ont mis en évidence la sécrétion de cytokines et chémokines proinflammatoires dans les modèles transgéniques de MA (Weitz and Town, 2012; Aguzzi *et al.*, 2013). D'autres études, dans lesquelles les souris ont été traitées par des anti-inflammatoires montraient une diminution des cytokines pro-inflammatoires ainsi qu'une diminution de l'activation microgliale et de la charge amyloïde (Yan *et al.*, 2003; Heneka *et al.*, 2005). Cependant, il existe des résultats discordants : une étude réalisée avec un anti-inflammatoire différent ne démontrait aucun effet sur la concentration d'A β (Jantzen *et al.*, 2002) tandis qu'une autre étude montre à l'inverse une augmentation de la charge amyloïde (Kukar *et al.*, 2005).

⇒ « *Good microglia* »

A l'inverse, plusieurs auteurs insistent sur l'effet bénéfique de l'activation microgliale dans la MA. Sur un modèle transgénique de souris MA, plusieurs études décrivent l'effet bénéfique des cytokines proinflammatoires comme IL1, qui entraîne une augmentation de la clairance des dépôts amyloïdes (Shaftel *et al.*, 2007; Chakrabarty *et al.*, 2015). Des résultats similaires sont obtenus avec l'interferon γ (Chakrabarty *et al.*, 2010).

De même, une étude récente suppose que la microglie forme une barrière protectrice autour des dépôts amyloïdes, contraignant les formes fibrillaires neurotoxiques et les empêchant de s'aggréger aux plaques déjà formées (Condello *et al.*, 2015).

D'autres auteurs avancent comme argument l'échec des études cliniques thérapeutiques utilisant des anti inflammatoires dans la MA, voire leurs conséquences délétères sur les scores cognitifs (ADAPT Research Group *et al.*, 2008).

Finalement, les résultats des immunothérapies anti-amyloïde (où la microglie joue un rôle majeur) sont également en faveur d'un rôle protecteur de la microglie : l'essai de vaccination anti A β chez la souris a entraîné une diminution de la charge amyloïde, en lien avec une augmentation de la phagocytose initiée par les cellules microgliales (Bard *et al.*, 2000). De même, la publication du cas d'une des participantes de l'essai thérapeutique par vaccination anti A β (AN-1792, interrompu précocement à cause de la survenue d'effets secondaires graves méningo-encephalitiques) confirme les résultats obtenus chez la souris : l'examen neuropathologique retrouvait une diminution de la charge amyloïde, en lien avec des signes indirects de phagocytose microgliale (Nicoll *et al.*, 2003)

A l'heure actuelle, l'hypothèse la plus répandue est celle d'un rôle dynamique, hautement versatile et dépendant du contexte de la microglie dans la MA (Prokop *et al.*, 2013) .

- **Dérèglement de la microglie** (Prokop *et al.*, 2013)

Plusieurs auteurs émettent l'hypothèse qu'il existerait un dysfonctionnement primaire ou secondaire de la microglie dans la MA, avec une diminution des capacités de reconnaissance, de phagocytose et de dégradation de l'A β .

Ce dysfonctionnement ferait suite à l'activation chronique de la microglie, confrontée à une accumulation permanente de dépôts amyloïde (Prokop *et al.*, 2013, *Figure 4-7*).

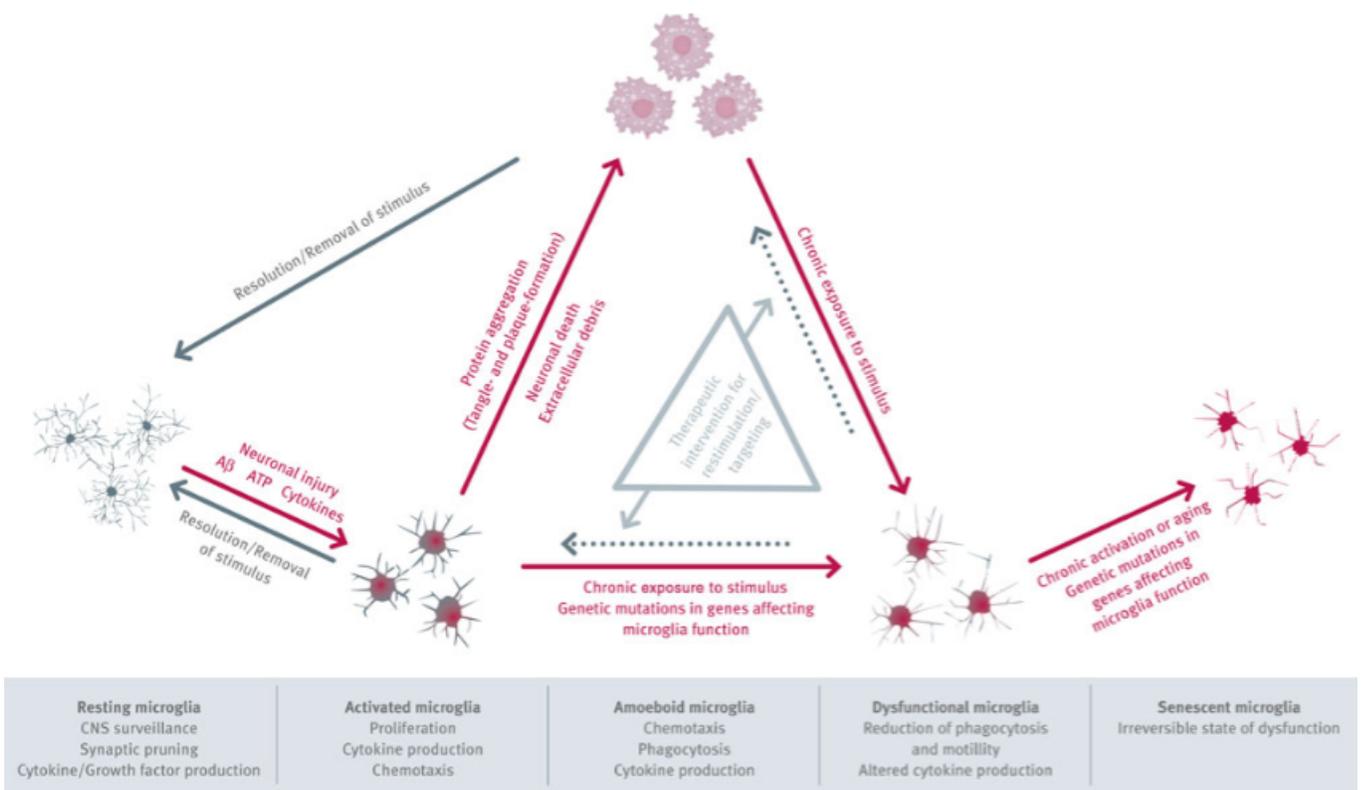


Figure 4-7: Hypothèse d'un dysfonctionnement de la microglie selon Prokop et al, 2013

Le dysfonctionnement microglial serait également expliqué par une senescence de la microglie liée l'âge (Hickman *et al.*, 2008; Floden and Combs, 2011). Le vieillissement microglial se traduit par un raccourcissement des télomères avec le temps dans les cultures de cellules microgliales (Flanary and Streit, 2004). Les cellules microgliales vieillissantes se caractérisent par une diminution de leur morphologie arborée par raccourcissement de leurs ramifications, leur soma

est plus volumineux et leur vitesse de déplacement est ralentie (Hefendehl *et al.*, 2014; Koellhoffer *et al.*, 2017). Des anomalies semblables au vieillissement mais en intensité augmentée sont observées lors de l'examen autopsique de cerveau de sujets MA (Flanary *et al.*, 2007; Davies *et al.*, 2016, *Figure 4-8*).

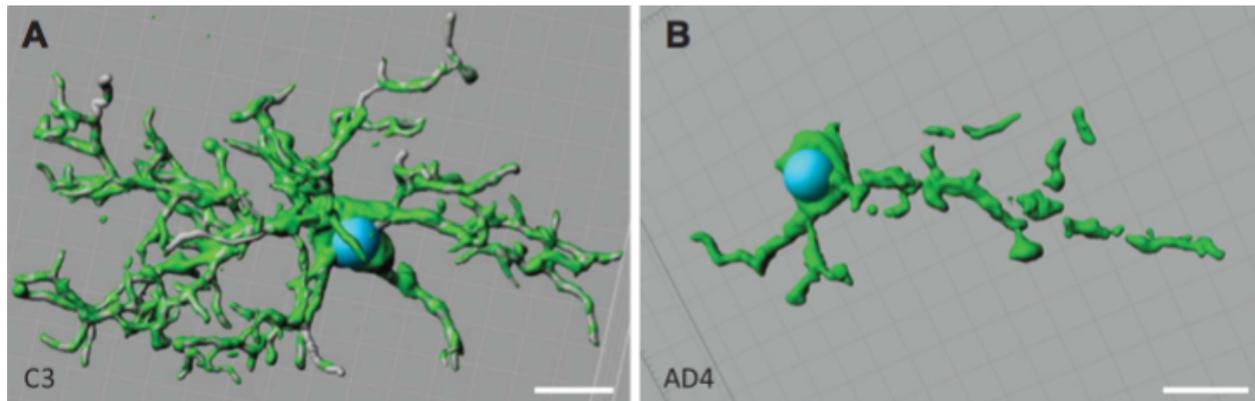


Figure 4-8 : Modélisation des modifications objectivées à l'examen neuro-pathologique d'un sujet MA en comparaison à un témoin, issus de Davies et al, 2016

Une étude récente montre que le vieillissement de la microglie peut être réversible si l'on modifie son environnement (Daria *et al.*, 2017).

Il est néanmoins nécessaire de rappeler que l'étude du vieillissement *in vitro* des cellules microgliales est d'interprétation difficile car il peut être biaisé par les techniques de culture sur une période longue.

4.2.5 Hétérogénéité transcriptomique des profils d'activation la microglie

Les cellules microgliales ont des profils d'expression des gènes très variés (plus de 100). L'étude des profils d'expression des gènes suggèrent que la microglie présente différents états d'activation au cours de la maladie (Hansen *et al.*, 2018). Les ARN messagers microgliaux sont associés à des profils d'activation très différents neuroprotecteurs et/ou neurotoxiques.

Très récemment, un nouveau phénotype microglial a également décrit chez un modèle génétique de souris MA, les DAM (« Disease Associated Microglia »). Ces cellules ont deux stades d'activation (dont un dépendant de TREM2) et sont impliqués dans les mécanismes de phagocytose de l'A β (Keren-Shaul *et al.*, 2017).

De même, une méta analyse a étudié les profils cellulaires de cellules myéloïdes de plusieurs modèles différents de souris (Friedman *et al.*, 2018) et confirme l'existence des DAM. Cette étude décrit également d'autres sous types d'activation microgliale dans le modèle MA, dont un module associé à la neurodégénérescence.

Ces études ont été réalisées chez des modèles murins et des études supplémentaires chez l'homme sont nécessaires.

4.3 Imagerie de la microglie

4.3.1 Principes et différentes étapes de l'imagerie TEP

L'examen TEP permet la visualisation ainsi que la quantification in vivo d'un processus physiologique. Des radioisotopes émetteurs de positrons de faible durée de vie sont liés à des molécules impliquées dans un processus d'intérêt : elles sont appelées radio-traceurs TEP.

Le protocole de l'examen TEP est intimement dépendant de la question posée, de laquelle découle un protocole expérimental précis, impliquant l'utilisation d'un radioligand spécifique. Il se déroule en plusieurs étapes (*Figure 4-9*) :

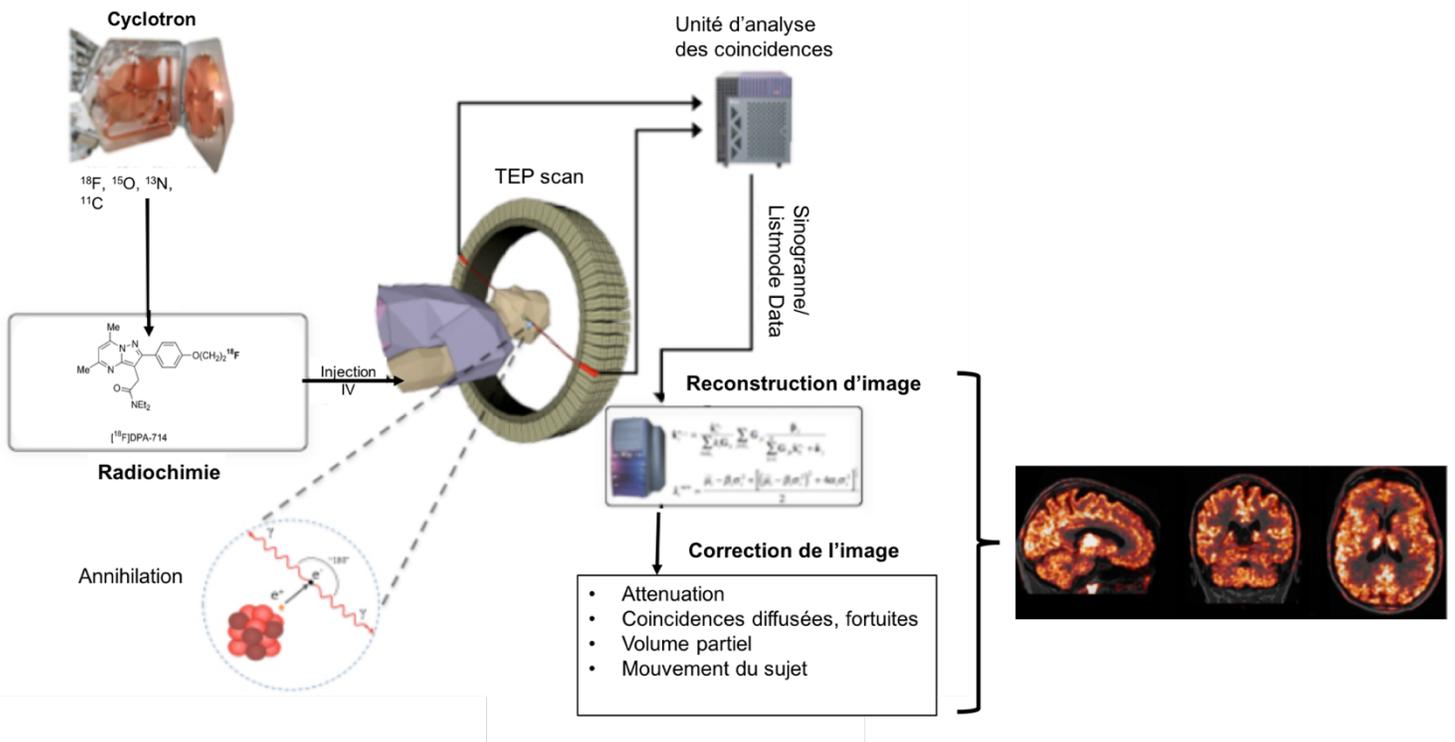


Figure 4-9 : Différentes étapes de l'examen TEP

a) Synthèse du ligand avec choix du radio-isotope

Le ligand étudié est synthétisé en fonction de la cible que l'on souhaite explorer. La TEP est une technique d'imagerie nucléaire qui utilise des radioéléments émetteurs de positon (β^+) pour marquer les ligands synthétisés.

La durée de vie du radio-isotope régit son utilisation : le carbone 11, qui a une demi-vie courte (environ 20 minutes) nécessite sa production « in situ » ce qui implique la présence d'un cyclotron. A l'inverse, le Fluor 18, avec une demi-vie plus longue (environ 110 minutes) est de ce fait plus facilement utilisable.

b) Acquisition en TEP

Le ligand synthétisé, fixé à un radio-isotope, est injecté en intraveineux chez le sujet. Après un court parcours, le positon qui a perdu toute son énergie cinétique entre en collision avec un électron du milieu. Il en résulte une réaction d'annihilation pendant laquelle la masse des deux particules se transforme en deux photons γ de 511KeV, émis dans les directions opposées.

Ces deux rayons γ sont détectés par une couronne de détecteurs qui mesure les coïncidences des photons sur la couronne. Ainsi, la zone d'émission, proche de là où l'atome radioactif s'est fixé, est localisée.

c) Reconstruction de l'image TEP et correction

Un fois détectés par la couronne de détecteurs, les images vont être reconstruites en 3D dynamique (fonction du temps) grâce à des algorithmes de reconstruction (compte des évènements de coïncidence dans l'espace et fonction du temps). A l'issue de cette étape, le nombre d'annihilation de positon est converti en chaque point en une unité de radioactivité.

La radioactivité mesurée doit être corrigée de plusieurs facteurs :

- Tout d'abord de l'atténuation des photons par les tissus qu'ils traversent (la radioactivité détectée n'est pas la même si elle provient d'une région superficielle ou profonde du cerveau), pour une meilleure appréciation quantitative. Pour cela, des cartes d'atténuations sont le plus souvent obtenues en début d'examen, par la mesure de transmission d'une source externe au cerveau, calibrée, et émettrice de position simples qui va traverser les tissus. La densité des

structures cérébrales (cerveau et crâne) ainsi que des matériaux (lit, brancard) sera ainsi annotée sur une carte d'atténuation.

- Les coïncidences dites fortuites ou diffuses doivent également être corrigées car elles induisent un biais quantitatif et une mauvaise localisation de l'image (*Figure 4-10*)

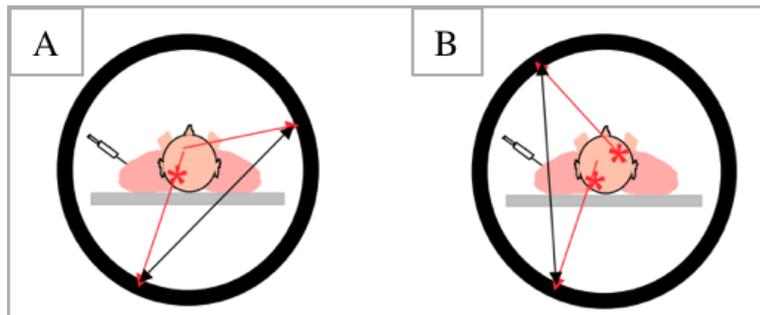


Figure 4-10 : Illustration d'une coïncidence fortuite (A) et d'une coïncidence diffuse (B) (issue des cours d'Irène Buvat, <http://www.guillemet.org/>)

- Correction du mouvement : les temps d'acquisition de l'imagerie TEP pouvant être prolongés, il est nécessaire de corriger les éventuels mouvements du patient (spontanés ou mouvements respiratoires).
- Correction du volume partiel. Du fait de la faible résolution spatiale de l'imagerie TEP, il existe un phénomène de dispersion de l'activité radioactive réelle dans les tissus voisins ; dans les régions à forte radioactivité, le signal est sous-estimé (spill-out effect) alors qu'il sera surestimé dans les régions voisines (spill-over effect). Il existe plusieurs méthodes de correction de l'effet du volume partiel.

Ces différentes étapes permettent d'obtenir la concentration de radioactivité mesurée en fonction du temps, qui est représentée en courbe TAC (Time Activity Curve) et qui est corrigée de la décroissance radioactive.

4.3.2 Ligand de l'activation microgliale : La protéine de Translocation 18kDa

- Caractéristiques

⇒ **Structure**

La protéine translocase 18kDa ou TSPO était anciennement appelée récepteur périphérique aux benzodiazépines.

Il s'agit d'une protéine très hydrophobe à 5 domaines transmembranaires majoritairement situés sur la membrane externe des mitochondries.

Elle fait partie d'un complexe protéique de 240 Kda constitué de plusieurs protéines (*Figure 4-11*).

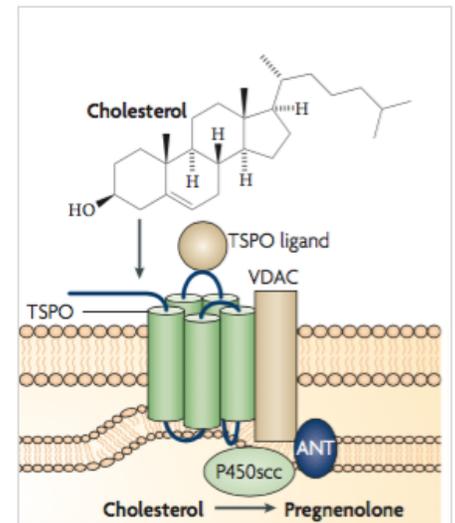


Figure 4-11: Complexe protéique TPSO issu de Rupprecht et al, 2010

⇒ **Génétique**

Le gène de la protéine TSPO est situé sur le chromosome 22 et code pour 169 amino-acides. La famille TSPO est une famille de protéines transmembranaire ancienne et conservée au cours de l'évolution. Elle est présente dans les trois grands domaines du vivant, depuis la bactérie, les champignons, les végétaux, les animaux, jusqu'à l'humain. Sa structure est restée stable au cours de l'évolution, témoin de son importance fonctionnelle pour la cellule. L'inactivation fonctionnelle du TSPO induit la mort embryonnaire chez la souris (Papadopoulos *et al.*, 1997).

⇒ **Distribution**

Dans le corps, la protéine TSPO est largement distribuée dans les organes glandulaires comme les glandes surrénaliennes, les glandes salivaires, l'épithélium olfactif. Elle est également présente dans le rein et le myocarde.

A l'état basal, et chez le sujet sain, elle est présente en faible concentration au niveau cérébral, où elle est exprimée par les cellules gliales épendymaires ainsi que par les plexus choroïdes (Venneti *et al.*, 2006; Cosenza-Nashat *et al.*, 2009).

- Fonctions de la TSPO

Les fonctions de la protéine TSPO sont diverses et ne sont pas encore toutes élucidées.

⇒ ***Fonction mitochondriale***

La protéine TSPO est impliquée dans la modulation de fonctions mitochondriales. Un de ses rôles clairement établis est celui de la translocation du cholestérol du cytoplasme vers la mitochondrie, mécanisme impliqué entre autres dans la synthèse de stéroïdes.

Par ailleurs, la protéine TSPO jouerait un rôle dans les mécanismes cellulaires comme le transport de la porphyrine, la synthèse de l'hème, l'apoptose et la prolifération cellulaire (*tableau 4.1*)

Biosynthèse des hormones stéroïdiennes	Fonction la plus décrite. Forte affinité pour le cholestérol qu'elle internalise dans la mitochondrie (substrat de synthèse stéroïde)
Transports de protéines	Translocation de protéine dans la mitochondrie
Transport de l'hème et des porphyrines	Le TSPO se fixe aux porphyrines. Régulation de la biosynthèse de l'hème.
Transport d'ions	La fixation au TSPO induit une libération de calcium dans la mitochondrie au niveau de la muqueuse gastrique
Prolifération cellulaire et différenciation	Etudes menées sur des cellules cancéreuses
Chaine respiratoire et processus d'oxydation	Méiateur de réponse au stress chez l'embryon
Métabolisme et fonction mitochondriale	TSPO impliqué dans la modulation de la respiration mitochondriale et du calcium intra mitochondrial
Apoptose	

Tableau 4.1: Différents rôles supposés de la protéine TSPO selon Papadopoulos et al, 2006

⇒ *Activation microgliale*

Une des fonctions récemment décrite est l'implication du TSPO dans l'activation microgliale.

Grâce aux techniques d'immunohistochimie (anticorps anti-TSPO, dirigés contre les cellules microgliales et astrocytes) plusieurs études montrent qu'il existe une augmentation de la concentration de TSPO dans les cellules gliales lors de l'activation microgliale, dans les tissus animaux (Wilms *et al.*, 2003) mais aussi humains.

Chez le sujet sain, la fixation en immunohistochimie du TSPO est globalement faible : elle est présente en petite quantité et ponctuée au niveau des cellules endothéliales, des cellules gliales comme la microglie et des astrocytes, des cellules épendymales ainsi que des monocytes intravasculaires (Cosenza-Nashat *et al.*, 2009).

Au cours de la maladie d'Alzheimer il existe une augmentation de la concentration TSPO corrélée à l'activation des cellules gliales; Cosenza-Nashat *et al.*, 2009 a analysé en immunohistochimie des coupes neuropathologiques (section hippocampes, temporales et substance blanche) de 9 sujets MA. La fixation de TSPO est retrouvée sur l'ensemble de l'hippocampe et de ses régions adjacentes. La majorité des cellules positive en IHC pour l'anticorps TSPO sont des cellules microgliales (marqueur Iba1 positif), mais également des astrocytes (Iba1 négatif, GFAP +). La fixation TSPO est retrouvée au niveau dans les plaques séniles ou à leurs alentours, mais aussi dans les vaisseaux.

La congruence du signal TEP (utilisant le ligand TSPO) avec l'activation microgliale est observée à l'examen post mortem de sujets MA mais aussi in vivo, sur un modèle transgénique de souris MA (Venneti *et al.*, 2009).

La surexpression TSPO n'est pas spécifique de la microglie (Dupont *et al.*, 2017), et elle peut être également être présente dans d'autres types cellulaires:

- Plusieurs études discutent de l'implication des astrocytes plutôt que des cellules microgliales dans la surexpression de TSPO (Lavisse *et al.*, 2012). Une autre étude suggère que l'expression du TSPO par les cellules microgliales ou les astrocytes est distincte dans le temps, et dépendante de stade de la maladie (Maeda *et al.*, 2007)
- la protéine TSPO serait également exprimée au niveau des monocytes qui pénètrent le SNC après une rupture de BHE (Winkeler *et al.*, 2010).

Néanmoins, il est communément admis que les cellules microgliales activées sont les principales actrices de cette surexpression (Venneti *et al.*, 2006).

Il existe également une augmentation de la concentration TSPO dans d'autres pathologies que la MA :

- Pathologies neurologiques dégénératives (Dupont *et al.*, 2017) comme la maladie de Parkinson, l'atrophie multisystématisée, la sclérose en plaque, la dégénérescence fronto-temporale, la maladie d'Huntington (Messmer and Reynolds, 1998), la sclérose latérale amyotrophique (Turner *et al.*, 2004).
- Pathologies psychiatrique : une diminution de l'expression de TSPO dans les cellules périphériques est notée dans le schizophrénie (Ritsner *et al.*, 2003), le syndrome anxieux (Rocca *et al.*, 1998) ou bien dans le syndromes dépressif majeur (Weizman *et al.*, 1995). Une seule étude en TEP a été réalisée chez les sujets dépressifs (n=10) mais ne retrouve pas de différence significative en comparaison aux témoins (n=10) (Hannestad *et al.*, 2013).
- Pathologies tumorales : Certaines tumeurs cérébrales expriment la protéine TSPO (Vlodavsky and Soustiel, 2007).

Le rôle exact de la surexpression du TSPO au cours de l'activation microgliale n'est pas clairement établi. Plusieurs hypothèses sont avancées : La protéine TSPO jouerait un rôle dans la modulation de l'activation microgliale, mais aussi dans sa prolifération microgliale ; son implication dans la perméabilité mitochondriale laisse supposer un rôle dans la régulation de la survie de la microglie.

Les mécanismes contrôlant la surexpression de la protéine TSPO ne sont pas identifiés non plus avec certitude. L'hypothèse principale est qu'elle résulte d'une augmentation du nombre de mitochondrie (Banati *et al.*, 2004), ainsi que du nombre de récepteurs TSPO, en lien avec le modifications morphologiques de la cellules microgliale lors de son activation (Venneti *et al.*, 2006).

⇒ *Effet thérapeutique*

Les ligands TSPO ont fait l'objet de plusieurs études thérapeutiques expérimentales dans des modèles animaux de maladie diverses (Rupprecht *et al.*, 2010). Des études de phase II sont en cours dans les pathologies du nerf périphérique (neuropathie diabétique, toxicité nerveuse périphérique des traitements par chimiothérapie), mais aussi dans la sclérose latérale amyotrophique et se basent sur les propriétés neuroprotectrices et réparatrices de ces ligands. De même, par leur effet anxiolytique, une étude de phase II est également en cours dans les syndromes anxieux généralisés. Ces études thérapeutiques utilisent les ligands TSPO à des concentrations beaucoup plus élevées que celles utilisées pour l'imagerie TEP (Choi *et al.*, 2011).

- Différents radioligands TSPO

Il existe deux types de ligands TSPO : les ligands naturels (comme l'endozépine, le cholestérol, la porphyrine ainsi que l'hème) et les ligands synthétiques (comme les benzodiazépines, ainsi que les ligands TSPO de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} génération (tableau 4.2) :

Ligands TSPO synthétiques		
<i>Nom du Ligand</i>	<i>Affinité pour TSPO</i>	<i>Référence</i>
Benzodiazépines : <ul style="list-style-type: none"> • Clonazépam • Diazépam 	De l'ordre du μM Kd=20 nM	
Ligands de 1 ^{ère} génération : [¹¹ C]-PK11195	Kd=env 2 nM (chez homme)	Le Fur <i>et al.</i> , 1983 Awad and Gavish, 1991
Ligands de 2 ^{ème} génération : <i>Phenoxyaryl acetamide</i> [¹¹ C]-PBR28,	(chez homme) Kd= 1.3 nM (HAB) Kd= 135 nM (LAB)	Owen <i>et al.</i> , 2010
[¹¹ C]-DAA 1106	Kd <1nM	Venneti <i>et al.</i> , 2008
[¹⁸ F]-FEDAA		
[¹⁸ F]-PBR06	Kd=1.3 nM (souris)	James 20008
<i>Pyrazolopyridine</i> [¹¹ C]-DPA713	Kd= 1.3 nM (souris)	Roberts <i>et al.</i> , 2009
[¹⁸ F]-DPA714		
<i>Imidazopyridine</i> [¹⁸ F]-PBR111	Kd=3.7 nM	Fookes 2008
[¹²³ I]-CLINDE	Kd =1.7 nM	Mattner 2007

Tableau 4.2: Différents ligands synthétiques du TSPO (liste non exhaustive) et leur affinité (Kd) pour la protéine TSPO

⇒ **Ligands de première génération**

Le premier ligand « historique », capable de distinguer le récepteur central aux benzodiazépines (CBR) du récepteur périphérique (TSPO) est le [¹¹C]-Ro5-4864. Dans les années 1980, le radioligand le plus communément utilisé est le [¹¹C]-R-PK11195, premier ligand avec une grande affinité (environ 2nM) (Le Fur *et al.*, 1983). Ce ligand présente néanmoins de nombreuses limites (Chauveau *et al.*, 2008) : il a un faible rapport signal sur bruit, une biodisponibilité limitée et est carboné, nécessitant sa production *in situ*. De plus, il n'est que peu

spécifique de l'activation microgliale, et présente plusieurs sites de fixation TSPO, qui varient entre les hommes et les primates (Scarf and Kassiou, 2011).

⇒ **Ligands de seconde génération**

C'est en réponse aux limites présentées par le [¹¹C]-PK11195 que d'autres radioligands TSPO ont été développés. Ils se divisent en plusieurs familles :

- Famille des Phenoxyaryl acetamide ([¹¹C]-PBR28, [¹¹C]-DAA 1106, [¹⁸F]-EDAA [¹⁸F]-PBR06)

Le [¹¹C]-PBR28 est un des ligands largement utilisé. Une étude chez le singe rhésus montre qu'il a une bonne affinité pour le TSPO, peu de fixation non spécifique et passe correctement la BHE (Imaizumi *et al.*, 2008). C'est avec ce ligand que Owen *et al.*, 2011 ont décrit le polymorphisme génétique par la substitution Ala147Thr, responsable d'une variabilité interindividuelle de la fixation des ligands TSPO de seconde génération.

- Famille des Pyrazolopyridine ([¹¹C]-DPA713 et [¹⁸F]-DPA714)

Les études [¹¹C]-DPA713 chez la souris montrent qu'il a un bon rapport signal / bruit en comparaison au [¹¹C]-PK11195 (Boutin *et al.*, 2007; Chauveau *et al.*, 2009; Roberts *et al.*, 2009). Le signal TEP du [¹¹C]-DPA713 obtenu après lésion striatale chez le rat est corrélée à l'activation microgliale observée en immunohistochimie (Boutin *et al.*, 2007). Chez l'homme, il a également une fixation spécifique du TSPO dix fois plus importante que le [¹¹C]-PK11195 (Kobayashi *et al.*, 2017). Le [¹¹C]-DPA 713 présente néanmoins l'inconvénient d'être carboné.

Le [¹⁸F]-DPA714 est aussi performant que le [¹¹C]-DPA713 (Chauveau *et al.*, 2009). Il a l'avantage supplémentaire d'être fluoré. Une des premières études chez l'homme montre qu'il a une bonne stabilité *in vivo*, une bonne biodistribution ainsi qu'une bonne spécificité (peu de fixation non spécifique) (Arlicot *et al.*, 2012).

Une étude en autoradiographie chez le rat confirme que les ligands [¹¹C]-DPA713 et [¹⁸F]-DPA714 sont spécifiques du TSPO (Chauveau *et al.*, 2009).

- Famille des Imidazopyridine ([¹⁸F]-PBR111, [¹²³I]-CLINDE)

Le [¹⁸F]-PBR111 a l'avantage d'être fluoré, d'avoir une bonne affinité pour le TSPO et d'être modérément lipophile (Fookes *et al.*, 2008). Sur un modèle lésionnel de rat, le [¹⁸F]-PBR111 a une

bonne spécificité pour la microglie activée en comparaison au [¹¹C]-PK11195 (Van Camp *et al.*, 2010). Il a été exploré chez l'homme sain, avec génotypage TSPO et fait preuve d'une bonne corrélations in vivo/in vitro (Guo *et al.*, 2013).

Le [¹²⁵I]-CLINDE a la particularité d'être marqué à l'iode. Il a également a une bonne spécificité, est lipophile et n'a pas de métabolisme cérébral (Mattner *et al.*, 2008). Sur un modèle lésionnel de rat, il présente une bonne spécificité pour la microglie (Arlicot *et al.*, 2010). Chez l'homme, il fait preuve d'une excellente reproductibilité (Feng *et al.*, 2017).

Les ligands de seconde génération disposent globalement de bonnes propriétés pharmacocinétiques en comparaison aux ligands de première génération. Leur principal inconvénient est la variabilité inter individuelle liées au polymorphisme génétique.

⇒ **Ligands de troisième génération**

Les ligands [¹¹C]-ER176, [¹⁸F]-GE180, qui ont été développés dans l'objectif de surseoir au polymorphisme du gène TSPO. Le [¹¹C]-ER176, analogue du [¹¹C]-PK11195, ne montre qu'une faible sensibilité au génotypage TSPO in vitro (Zanotti-Fregonara *et al.*, 2014) et in vivo (Ikawa *et al.*, 2017). Le [¹⁸F]-GE180 a été testé chez la souris ainsi que chez l'homme sur une étude pilote, qui montre une sensibilité moindre au génotypage TSPO (Fan *et al.*, 2016).

- Inconvénients des radioligands TSPO (Tronel *et al.*, 2017)

⇒ **Le génotypage TSPO (Owen *et al.*, 2011, 2012)**

L'Exon 4 du gène TSPO présente un polymorphisme rs6971, responsable d'une substitution alanine/thréonine. Ce polymorphisme influence la capacité de fixation des ligands au TSPO, responsable d'une hétérogénéité du signal TEP et de sa quantification (Owen *et al.*, 2011). L'influence du polymorphisme génétique TSPO sur le signal TEP varie selon le radioligand TSPO. Ce polymorphisme est analysable sur une analyse génétique des leucocytes.

En fonction de la présence de ce polymorphisme sur le gène TSPO, 3 classes d'affinité pour le TSPO sont décrites :

-Génotype Thr/Thr, d'affinité faible, « Low Affinity Binders » (LAB, environ 5%), chez qui le signal TEP est très faible. De ce fait, l'imagerie TEP avec ligands TSPO de seconde génération est d'un intérêt restreint chez ces sujets.

-Génotype Ala/Ala, d'affinité moyenne « Medium Affinity Binders » (MAB, environ 29%)

-Génotype Ala/Ala, d'affinité forte « High affinity binders » (HAB, environ 66%)

L'hétérogénéité du signal TEP induite par ce polymorphisme génétique limite la généralisation des résultats, et empêche sur l'utilisation de ce marqueur dans les études thérapeutiques.

⇒ ***Spécificité de l'augmentation du « binding » TSPO pour l'activation microgliale.***

Le TSPO est exprimé sur de nombreux types cellulaires comme les astrocytes activés (Lavisse *et al.*, 2012) mais également au sein de monocytes recrutés (Winkeler *et al.*, 2010).

On retrouve aussi une expression de la protéine TSPO sur les cellules endothéliales (Cosenza-Nashat *et al.*, 2009). De ce fait, le signal PET de la fixation TSPO n'est pas spécifique des cellules microgliales, mais représente plutôt un processus global de neuro-inflammation.

⇒ ***Difficultés de quantification du signal TEP des ligands TSPO***

Les modèles mathématiques utilisés afin de quantifier le signal TEP requièrent un prélèvement artériel lors de l'examen TEP ou alors la définition d'une région de référence dénuée de fixation spécifique du ligand d'intérêt. Dans le cadre de la quantification du ligand TSPO, la définition d'une région de référence se heurte à l'ubiquité, même à de petites concentrations, de l'expression de la protéine TSPO.

L'utilisation de la substance grise du cervelet comme pseudo région de référence a été validée pour le ligand [¹¹C]-PBR28 dans la MA (Lyoo *et al.*, 2015), mais doit encore être confirmé pour les autres ligands.

De plus, des études récentes ont mis en évidence une fixation non négligeable du TSPO à l'endothélium, ce qui peut influencer la quantification du signal TEP (Rizzo *et al.*, 2014; Wimberley *et al.*, 2017).

4.3.3 Quantification du signal TEP des ligands TSPO.

Les images obtenues par l'imagerie TEP représentent les variations de la concentration de la radioactivité du radioligand dans le temps, dans chaque voxel (*Figure 4-12*).

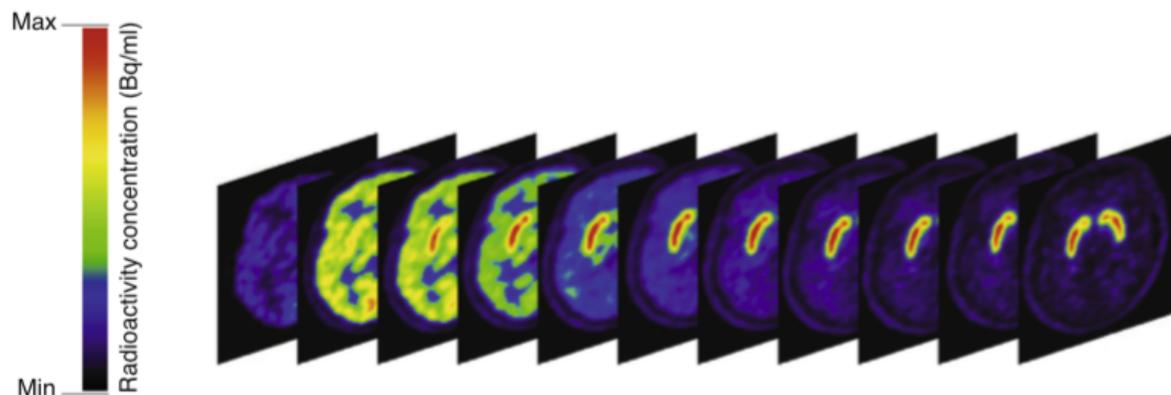


Figure 4-12: Représentation de l'évolution de la concentration de radioactivité au sein des tissus au cours d'un examen TEP, issu de Heurling et al, 2017.

L'image obtenue est en réalité une estimation de la radioactivité globale. Elle comprend à la fois la radioactivité du ligand dans le sang mais aussi celle du ligand dans l'espace extracellulaire, dans l'espace intracellulaire, du ligand fixé à son récepteur, de sa fraction libre et finalement la radioactivité du traceur lié à une cible non spécifique.

Le signal TEP est donc un signal composite et plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour caractériser au mieux la fixation tissulaire spécifique du radioligand étudié.

- Les modèles compartimentaux

La modélisation compartimentale permet d'étudier la pharmacocinétique d'un traceur en considérant que l'organisme est constitué de différents compartiments. Un compartiment n'est pas défini sur le plan anatomique, mais plutôt sur le plan fonctionnel et correspond à une étape de métabolisme ou de fixation du traceur (*Figure 4-13*).

La concentration en radioligand étant répartie de manière homogène entre les différents compartiments.

Afin de d'estimer les différents paramètres du modèle, il est nécessaire d'avoir la courbe de concentration du radioligand dans le temps ainsi que la courbe de concentration du traceur non métabolisé dans le plasma (fonction d'entrée = C_p).

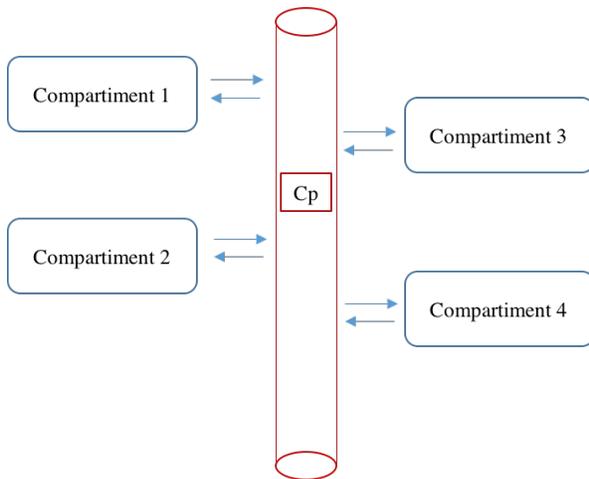


Figure 4-13 : Schématisation d'un modèle compartimental à partir de la fonction d'entrée (C_p)

Dans le cas des ligands TSPO, la modélisation par compartiments est dépendante du radioligand et de ses caractéristiques propres :

- Dans le cas des ligands de première génération ($[^{14}C]$ -PK11195), l'utilisation d'une modélisation cinétique compartimentale est limitée car la mesure de la concentration artérielle du traceur non métabolisé (= fraction libre) est très faible (1 à 5%). De plus, le $[^{14}C]$ -PK11195 se fixe à des protéines plasmatiques (plaquettes, cellules sanguines, monocytes) qui peuvent elles-mêmes être augmentées, notamment pendant des processus d'inflammation. Ainsi, la quantification du $[^{14}C]$ -PK11195 ne peut pas se baser uniquement sur les mesures sanguines.
- Concernant les ligands TSPO de seconde génération, **un modèle à deux compartiments** était jusque-là le plus utilisé notamment pour le $[^{18}F]$ -DPA-714 et le $[^{14}C]$ -PBR28 (Figure 4-14). Le modèle à deux compartiments implique la détermination d'une fonction d'entrée,

de la fixation dite non déplaçable du ligand (C_{nd}), ainsi que de la fixation spécifique au récepteur TSPO (C_s)

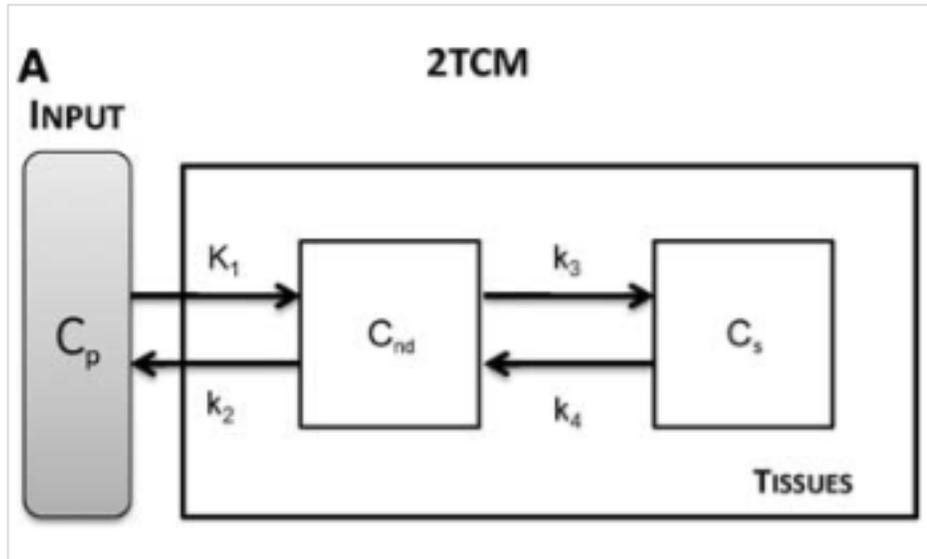


Figure 4-14 : Modèle à deux compartiments. C_p =concentration dans le plasma, C_{nd} = fixation non déplaçable, C_s =fixation spécifique, issu de Rizzo et al., 2014

Récemment, Turkheimer et al ont démontré une des limites de l'utilisation de ce modèle pour la quantification de la fixation du ligand TSPO (Turkheimer *et al.*, 2015) :

Le TSPO se distribue de manière très hétérogène dans le tissu cérébral. Il a une appétence plus importante pour la BHE que pour les cellules gliales du parenchyme cérébral (qui est le tissu cible), Les Figure 4-15 et 4-16 illustrent cette limite: le ligand TSPO, en entrant dans le parenchyme cérébral par la BHE, s'y fixe avec forte affinité puis doit traverser la membrane cellulaire. Ce n'est seulement que dans un second temps qu'il vient se fixer au niveau des TSPO mitochondriale des cellules microgliales.

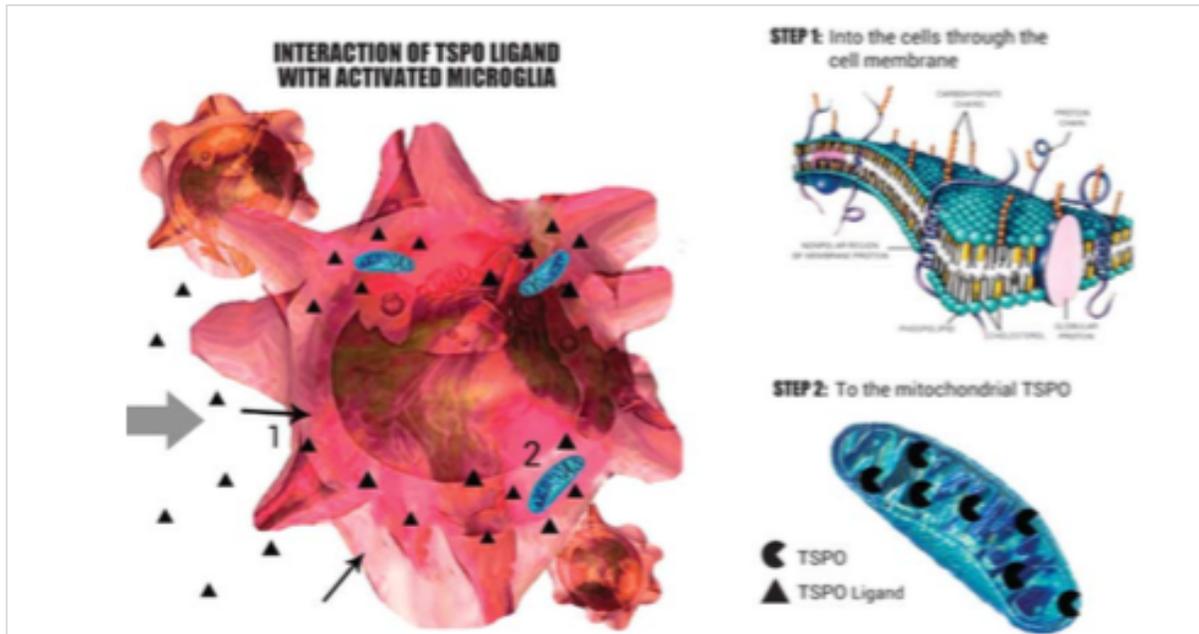


Figure 4-15 : Différentes fixations du ligand TSPO dans le parenchyme cérébral, issu de Turkheimer et al., 2015

De ce fait, la fraction libre de radioligand est plus importante à proximité des vaisseaux cérébraux et moindre vers les tissus cibles (mitochondries). L'affinité apparente (définie par : affinité du ligand pour sa cible * concentration du ligand) est en conséquent bien plus élevée vers la BHE que dans les tissus « cibles » (Figure 4-16).

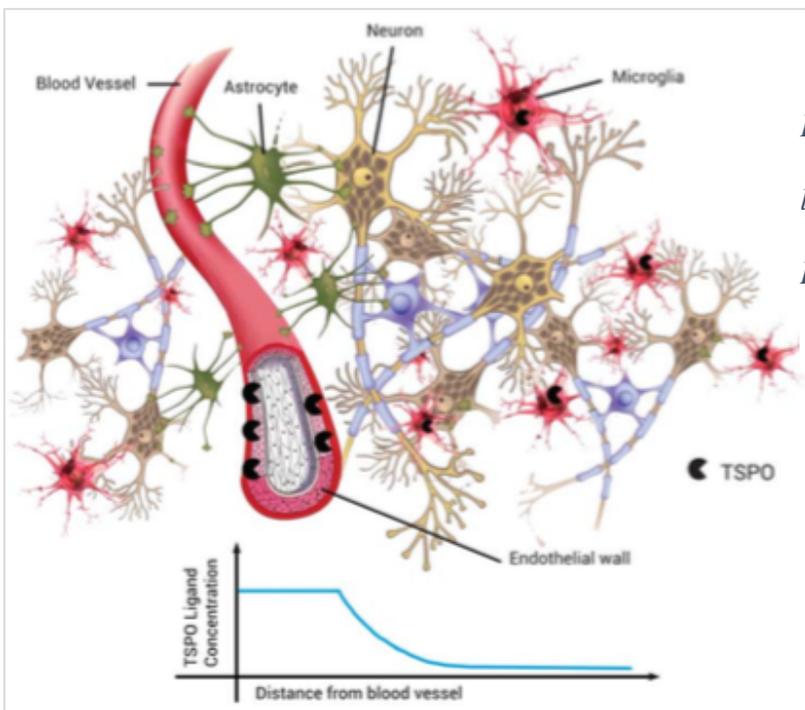


Figure 4-16 : Illustration de l'augmentation de l'affinité apparente du ligand TSPO à proximité de la BHE, issu de Turkheimer et al., 2015

Pour tenir compte de ce biais d'affinité, une adaptation du modèle

compartimental a ainsi été proposée. Elle permet de prendre en compte cette fixation à la BHE (C_{VASC}), considéré comme une fixation irréversible (K_b) dans le modèle :

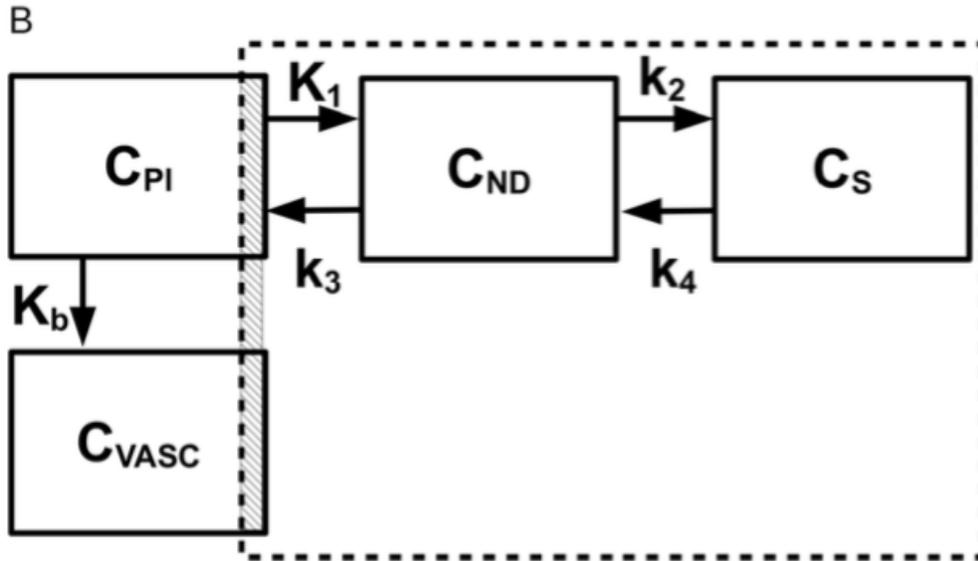


Figure 4-17: Modèle compartimental incluant le paramètre C_{VASC} issu de Wimberley *et al.*, 2017

Ce modèle est plus performant que le modèle à 2TCM pour les ligands [^{11}C]-PBR28 (Rizzo *et al.*, 2014) et pour le [^{18}F]-DPA714 (Wimberley *et al.*, 2017).

- Obtention d'une fonction d'entrée

Comme nous venons de le décrire, au-delà de la définition des différents compartiments, l'étude de la pharmacocinétique du traceur TSPO au sein de l'organisme requiert la mesure de la concentration du traceur non métabolisé, plus communément appelée « fonction d'entrée ». Elle peut être obtenue de différentes façons :

⇒ **Réalisation d'un prélèvement artériel**

Un prélèvement artériel séquentiel au cours de l'acquisition de l'examen TEP est la méthode de référence. Il permet de mesurer les impuretés radioactives (métabolites radioactives, la radioactivité dans les cellules sanguines et les plaquettes, la fraction de fixation aux protéines du plasma) et d'obtenir la concentration de la fraction libre dans le plasma.

En pratique, le prélèvement sanguin est centrifugé afin de séparer le plasma, puis l'activité radioactive est mesurée (en tenant compte de la décroissance radioactive) et corrigée de sa concentration en métabolites.

Les prélèvements artériels ont l'inconvénient de nécessiter la mise en place d'un cathéter artériel, invasif. De plus, pour la quantification du ligand TSPO, sa fraction libre est souvent peu spécifique car elle peut être influencée par une fixation à d'autres protéines du plasma, en particulier dans certains états pathologiques (Turkheimer *et al.*, 2015; Fan *et al.*, 2016).

⇒ *Choix d'une région de référence*

Lorsque le prélèvement artériel ne peut être effectué, il existe d'autres méthodes qui permettent d'estimer la fonction d'entrée. Elles ont l'avantage de ne pas être invasives.

Une région de référence a plusieurs prérequis : Elle est définie par l'absence de fixation spécifique (absence de récepteur au radioligand) et doit avoir le même degré de fixation non spécifique que les régions cibles. Dans ces conditions, la fixation dans cette région peut donc être assimilée à un modèle à un seul compartiment (*Figure 4-18*).

Comme nous l'avons vu, en ce qui concerne la fixation de la protéine TSPO dans la MA, l'identification d'une région de référence répondant à ces critères est difficile, car la protéine TSPO est une protéine ubiquitaire au niveau cérébral.

Le choix de la région de référence peut être effectuée à priori, en se basant sur les connaissances physiopathologiques de la maladie, et vérifiées avec une quantification utilisant un prélèvement artériel. Ainsi, le cervelet a été utilisé comme pseudo-région de référence pour la quantification du [¹¹C]-PBR28 dans la maladie d'Alzheimer, après une étude comparative avec une quantification absolue avec un cathétérisme artériel (Lyo *et al.*, 2015).

Une autre technique récente de choix de la région d'intérêt est la technique du Superwise cluster analysis (SVCA). En l'absence de prélèvement artériel, des auteurs proposent un algorithme qui permet d'identifier une pseudo-région de référence automatiquement, non pas par sa localisation, mais par la congruence des TAC à l'échelle du voxel. Cet algorithme cherche à distinguer un groupe de voxels ayant une cinétique de fixation non spécifique (équivalent à une pseudo région de référence), et qui se distingue d'autres groupes de voxels prédéfinis (comme par

exemple ceux ayant une fixation dans le secteur sanguin, ceux ayant une fixation dans la substance blanche, puis un groupe de voxel avec une fixation hautement spécifique). Cette technique a été validée et utilisée pour quantifier le signal TSPO pour le [^{11}C]-PK11195 (Turkheimer *et al.*, 2007; Yaqub *et al.*, 2012), mais aussi pour le [^{18}F]-DPA-714, avec une bonne reproductibilité et une moindre variabilité inter sujets (García-Lorenzo *et al.*, 2017).

Une fois la région d'intérêt définie, il existe plusieurs moyens de quantifier le signal TEP. Les plus utilisées dans l'imagerie TEP avec le ligand TSPO sont :

- Analyse compartimentale avec un tissu de référence : la Technique SRTM (Simplified Reference Tissue Model) est une des techniques permettant de quantifier le signal TEP en se basant sur un modèle compartimental (*figure 4-18*). Ce modèle suppose que $K1/k2$ est la même dans la région de référence et la région cible. Il existe d'autres méthodes de quantification simplifiées (comme l'analyse Logan) qui ne seront pas détaillées dans ce travail.

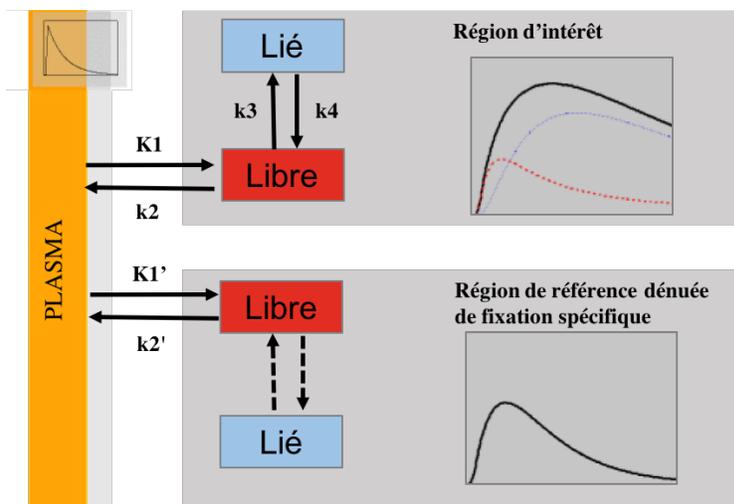


Figure 4-18 : Illustration du modèle compartimental de la région d'intérêt et de la région de référence

- La mesure semi quantitative (SUV)

Contrairement aux autres moyens de quantification qui analysent la dynamique du radio-traceur dans l'organisme au cours de l'examen TEP, les estimations semi-quantitatives additionnent les concentrations de radioactivité sur une durée de temps prédéfinie (où le signal est considéré comme stable), puis la normalisent par le poids du sujet et par la dose de radioactivité injectée. Dans les études des neuro récepteurs, la concentration de radioactivité mesurée (SUV) est le plus souvent rapportée à une région de référence (supposée être dénuée de fixation spécifique). On obtient ainsi un ratio de SUV (SUV_r). Le SUV_r est dépendant de la fenêtre temporelle pendant laquelle il est mesuré. De plus, ce ratio peut être biaisé si la région cible et la région de référence n'ont pas les mêmes K₁/K₂.

Cette technique, avec la substance grise du cervelet utilisée comme pseudo région de référence est mise en œuvre pour quantifier le signal TSPO dans plusieurs études utilisant les ligands de seconde génération dans la MA (Lyoo *et al.*, 2015; Kreisl *et al.*, 2016). Elle a l'avantage de ne pas utiliser de cathétérisme vasculaire invasif, de pouvoir restreindre la durée de l'examen à la fenêtre temporelle étudiée. Elle est finalement moins variable que la quantification absolue.

4.4 Revue de la littérature : étude de la microglie dans la MA par imagerie TEP

4.4.1 Etudes transversales

La tableau 4.3 résume les principaux résultats des études transversales réalisées chez les sujets MA, avec les différents ligands TSPO dont le format est volontairement inspiré de la revue de Lagarde *et al.*, 2017. Ne sont pas inclus dans ce tableau les études dont l'objectif principal est de valider une technique de quantification (Kropholler *et al.*, 2005; Anderson *et al.*, 2007; Kropholler *et al.*, 2007; Schuitemaker *et al.*, 2007; Turkheimer *et al.*, 2007; Tomasi *et al.*, 2008; Yaqub *et al.*, 2012; Golla *et al.*, 2016; Nair *et al.*, 2016).

- Ligand de première génération : [¹¹C]-PK11195

Les études avec le ligand TSPO de première génération ([¹¹C]-PK11195) ont été pionnières dans l'exploration de l'activation microgliale en TEP dans la MA.

Elles montrent des résultats le plus souvent discordants : augmentation dans une seule région lobaire (Okello *et al.*, 2009) ou alors de manière diffuse chez les malades MA (Cagnin *et al.*, 2001; Edison *et al.*, 2008; Yokokura *et al.*, 2011; Fan *et al.*, 2015; Femminella *et al.*, 2016; Parbo *et al.*, 2017). Inversement, d'autres études ne retrouvent pas de différence entre malades et témoins (Groom *et al.*, 1995; Wiley *et al.*, 2009; Schuitemaker *et al.*, 2013).

La plupart de ces études n'ont inclus qu'un petit nombre de sujets (en moyenne une dizaine, maximum de 26 par groupe), et les sujets MA sont le plus souvent définis sans preuve clinico-biologique d'un mécanisme Tau/Amyloïde sous-jacent (sans biomarqueurs de MA dans le LCR ou d'imagerie amyloïde dans 8/11 études).

Finalement, seules 5/11 études ont inclus des sujets MA au stade débutant de la maladie (dont seulement 3 avec une preuve clinico-biologique de MA sous-jacente)

Au vu des limites de la quantification de ce traceur avec un prélèvement artériel (fraction libre faible et non spécifique), la plupart des études utilisent la même méthode de quantification (SRTM).

- Ligands de seconde génération

Les études utilisant les ligands TSPO de seconde génération sont moins nombreuses.

Un nombre non négligeable de ces études n'ont pas pris en compte le polymorphisme du TSPO (5/10 études) et leurs résultats sont de ce fait difficilement interprétables. Les 5 études restantes utilisent des ligands variés. Néanmoins, les résultats trouvés dans les populations MA comparés aux témoins sont plus cohérents qu'avec le ligand TSPO de première génération.

Une augmentation de la fixation TSPO est retrouvée de manière diffuse chez les sujets MA, avec une augmentation prédominante dans les régions temporo pariétales. Aucune étude ne retrouve de différence non significative entre témoins et malades.

Seules 2/5 des études s'intéressent aux formes débutantes de MA. On soulignera aussi que le diagnostic de MA repose sur des critères clinico-biologiques dans seulement 2 études sur 5.

- Corrélation entre fixation TSPO et clinique

Dans les études avec le [¹¹C]-PK11195, 6 études sur 11 ont analysé la relation entre tableau clinique (MMSE, données du bilan neuropsychologique) et fixation TSPO. La totalité de ces corrélations vont dans le sens d'un effet délétère de l'activation microgliale dans la MA.

Dans les études avec les ligands TSPO de seconde génération, incluant l'étude du polymorphisme TSPO, toutes les études retrouvent également une corrélation le plus souvent négative avec la clinique.

- Corrélation avec la charge amyloïde

Six études corrélaient la charge amyloïde à la fixation TSPO du [¹¹C]-PK11195 avec des résultats divergents : la corrélation est positive dans deux études (Fan *et al.*, 2015; Parbo *et al.*, 2017), négative dans une étude (Yokokura *et al.*, 2011) et non significative dans trois études (Edison *et al.*, 2008; Okello *et al.*, 2009; Wiley *et al.*, 2009).

Les deux études explorant la corrélation entre charge amyloïde et fixation TSPO avec des ligands de seconde génération trouvent des résultats cohérents avec une corrélation positive (Kreisl *et al.*, 2013, 2017).

Ligand	Référence	Population	Méthode de quantification	Résultats	Correlation clinique	Correlation TEP-PiB	Suivi	Génotypage TSPO
Ligand TSPO de 1^{re} génération								
[¹¹ C]-PK11195	(Groom <i>et al.</i> , 1995)	8 MA vs 7 Gliome et 1 témoin	-SUVr (région de référence : cervelet)	NS	NF	NF	NF	NA
[¹¹ C]-PK11195	(Cagnin <i>et al.</i> , 2001)	8 MA vs 25 témoins	-SRTM (région de référence : cluster analysis)	-MA : ↑ régions temporo-pariétales, cingulaire	NF	NF	IRM à 2 ans : TEP prédictif d'atrophie sur 2 ans	NA
[¹²³ I]-PK11195	(Versijpt <i>et al.</i> , 2003)	8 MA vs 15 témoins	-Région de référence : cervelet	-MA : ↑ Frontal	Oui (OS, RL, corr -)	NF	NF	NA
[¹¹ C]-PK11195	(Edison <i>et al.</i> , 2008)	13 MA vs 10 témoins	-SRTM (région de référence : SVCA) ROI et SPM	MA : ↑ dans toutes les régions sauf le thalamus	Oui (MMSE, corr-)	NS	NF	NA
[¹¹ C]-PK11195	(Wiley <i>et al.</i> , 2009)	6 MA, 6 MCI vs 5 témoins	-SRTM (région de référence : cervelet)	NS	non	NS	NF	NA
[¹¹ C]-PK11195	(Okello <i>et al.</i> , 2009)	7 MA-MCI*, 22 MA-D vs 10 témoins*	-SRTM (région de référence : SVCA)	-MA-MCI : ↑ Frontal -MA-D : NS	NS	NS	NF	NA
[¹¹ C]-PK11195	(Yokokura <i>et al.</i> , 2011)	11 MA et 10 témoins	- SRTM (région de référence : courbe de sujet jeune)	-MA : ↑ Frontal, pariétal et temporal droit.	Oui (corr -)	Oui (corr -)	NF	NA
[¹¹ C]-PK11195	(Schuitemaker <i>et al.</i> , 2013)	10 MA-MCI*, 8 MA-D* vs 21 témoins	-SRTM (région de référence : SVCA) (ROI et SPM)	-NS en ROI -MA : ↑ occipital SPM	NS	NF	NF	NA
[¹¹ C]-PK11195	(Fan <i>et al.</i> , 2015a)	10 MA, 10 MCI, 11 PD vs 10 témoins	-SRTM (région de référence : SVCA) (ROI et SPM)	- MCI : ↑ dans toutes les ROI -MA: ↑ dans toutes les ROI	Oui (MMSE, corr-)	Oui, corr +	NF	NA

[¹³ C]-PK11195	(Femminella <i>et al.</i> , 2016)	8 MA, 9 PD, 8 témoins	-SRTM (région de référence : SVCA) (ROI et SPM)	MA : ↑ dans toutes les régions.	Oui (MMSE, corr-)	NF	NF	NA
[¹³ C]-PK11195	(Parbo <i>et al.</i> , 2017)	26 MCI PiB+*, 16 MCI PiB- et 15 témoins PiB-*	-SRTM (région de référence : SVCA) (ROI)	MA-MCI : NS	NF	Oui, corr + en frontal, temporal, pariétal	NF	NA
Ligand TSPO de 2^{ème} génération								
[¹³ C]-PBR28	(Kreisl <i>et al.</i> , 2013)	19 MA-D*, 10 MA-MCI* vs 13 témoins*	-2TCM	-MA-D : ↑ dans toutes les régions (maximum en temporo pariétal) -MA-MCI : NS	Oui (MMSE, corr-)	Oui, corr +	NF	oui
[¹³ C]-PBR28	(Lyyo <i>et al.</i> , 2015)	25 MA, 11 MCI vs 21 témoin	-2TCM** -SUVr (région de référence : cervelet)	-MA : ↑ dans les régions temporo pariétales	Oui (CDR-SOB, cor +)	NF	NF	oui
[¹³ C]-PBR28	(Kreisl <i>et al.</i> , 2017)	11 ACP, 11 MA (amnésique)* vs 15 témoins*	-2TCM** -SUVr (région de référence : cervelet)	-ACP : ↑ temporo-pariéto-occipital -MA (amnésique) : ↑ temporal	NF	Oui, corr+	NF	oui
[¹⁸ F]-DPA714	(Golla <i>et al.</i> , 2015)	7 MA vs 10 témoins	-2TCM** -SRTM (région de référence : SG cervelet)	-MA : NS	NF	NF	NF	non
[¹³ C]-DPA-713 et [¹³ C]-11195	(Yokokura <i>et al.</i> , 2016)	7 à 10 MA vs 23-25 témoins	- SRTM (région de référence : courbe de sujet jeune) ROI et SPM	-DPA 713 : ↑ dans toutes les ROI chez les MA -PK 11195 : NS	Oui (MMSE, corr-)	NF	NF	non
[¹⁸ F]-FEMPA	(Suridjan <i>et al.</i> , 2015)	12 MA et 21 témoins	-2TCM** ROI et SPM	-MA-D : ↑ dans toutes les régions	Oui (corr -)	NF	NF	oui
[¹⁸ F]-FEMPA	(Varrone <i>et al.</i> , 2015)	8 MA et 7 témoins	-Logan et 2 TCM**	-MA-HAB : ↑ temporo-pariétal	Oui (MMSE, corr-)	NF	NF	oui

				-MA : ↑ temporal interne				
[¹⁸ F]-FEDAA1106	(Varrone <i>et al.</i> , 2013)	9 MA vs 7 témoins	-Logan et 2 TCM**	NS	NF	NF	NF	non
[¹⁸ F]-DAA1106	(Yasuno <i>et al.</i> , 2008)	10 MA vs 10 témoins	-2TCM** -SUV	MA : ↑Frontal et temporo-pariétal, occipital	NS (MMSE)	NF	oui	non
[¹⁸ F]-DAA1106	(Yasuno <i>et al.</i> , 2012)	10 MA, 7 MCI vs 10 témoins	-2TCM**	-MCI évoluant vers MA (3/7) : ↑ dans toutes les ROI -AD : ↑temporo parietal	NF	NF	NF	non

Tableau 4.3: Tableau récapitulatif des études transversales analysant la fixation TSPO dans la MA, utilisant différents ligands

Légende : *Diagnostic posé sur critères clinico-biologiques **Réalisation d'un prélèvement artériel, NS= non significatif, NF= non fait, NA= non applicable, OS=Orientation spatiale, RL= rappel libre, corr=corrélation, 2TCM=analyse en deux compartiments, ROI= région d'intérêt, MA-MCI= MA au stade de trouble cognitif léger, MA-D= MA au stade de démence

4.4.2 Etudes longitudinales

Fan et al est le premier auteur à explorer l'évolution dans le temps de l'activation microgliale, grâce au ligand [¹¹C]-PK11195, mais également grâce à une imagerie amyloïde et à une imagerie métabolique au TEP-FDG. Cette étude princeps montre une augmentation de l'activation microgliale dans le temps (un second examen TEP est réalisé après un intervalle 16 mois) chez les n=6/8 sujets MA. Cette augmentation est corrélée à la charge amyloïde ainsi qu'avec l'hypométabolisme glucidique. Cette études présente plusieurs limites : absence de comparaison avec des données issues d'un groupe de témoins, un faible nombre de sujets inclus, et le faible rapport signal/bruit du [¹¹C]-PK11195.

En 2017, La même équipe publie une seconde étude longitudinale, avec le même ligand. Cette étude inclut n=16 sujets MA (8 au stade prodromal, et 8 au stade de démence) ainsi que 14 sujets témoins, qui ont eu un second examen TEP après 14 mois.

En comparaison des témoins, ils montrent une diminution de l'activation chez les sujets MA au stade prodromal, alors qu'elle augmente chez les sujets MA au stade de démence.

Ils émettent l'hypothèse d'une activation initiale protectrice aux stades débutants de la maladie, qui deviendrait toxique aux stades évolués. Une des limites de cette étude est la définition de la population MA au stade dit prodromal qui ne s'appuie pas sur des critères clinico-biologiques : seuls 4/8 des sujets MA au stade prodromal présentent une imagerie amyloïde positive. De même, les témoins n'ont pas bénéficié d'une imagerie amyloïde pour s'assurer de l'absence de processus amyloïde sous-jacent. L'hypothèse de l'existence de deux pics d'activation microgliale en fonction de la sévérité de la maladie ne repose donc que sur un faible nombre de sujets (n=12).

Finalement, une troisième étude longitudinale a été réalisée par Kreisl et al 2016 et utilise le ligand [¹¹C]-PBR28, quantifié avec le cervelet comme région de référence. Elle inclut n=14 sujets MA ayant une imagerie amyloïde positive, à différents stades de la maladie (9 au stade prodromal, 5 au stade de démence) en comparaison avec 8 sujets témoins. Cette étude montre que les sujets MA ont une augmentation de l'activation microgliale plus importante que les témoins (3.9-6.3% versus -0.5-1%), notamment dans les régions temporo pariétales. L'augmentation de l'activation microgliale dans le temps est liée une dégradation fonctionnelle et à une atrophie corticale plus importante.

4.4.3 Limites des études réalisées

Les études transversales étudiant la fixation TSPO chez les malades atteints d'une MA ne permettent pas d'établir de conclusions claires.

Il existe en effet une grande hétérogénéité des ligands utilisés (qui ont leurs caractéristiques propres), des méthodes de quantifications du signal TEP appliquées à des populations de malades de petite taille, où le diagnostic ne repose pas systématiquement sur des critères clinico-biologiques. Il semble néanmoins exister une augmentation de la fixation du ligand TSPO chez les malades, reflet de l'activation microgliale.

Il n'est cependant pas aisé d'appréhender la signification de cette augmentation ; les données de corrélation avec la sévérité de la maladie semblent être évocatrices d'un effet toxique de l'activation dans la MA, mais les données sont limitées et peu d'études se sont penchées sur les stades prodromaux de la maladie.

Les trois études longitudinales réalisées forment l'hypothèse d'un phénomène dynamique mais leur interprétation est de nouveau limitée par le faible nombre de sujets inclus et la faible spécificité du ligand utilisé dans deux d'entre elles (^{11}C -PK11105).

D'autres études, s'appuyant de préférence sur les ligands de nouvelle génération, au sein de population définies sur des critères clinico-biologiques sont nécessaires.

4.5 Etude clinique 2 : Etude de l'activation microgliale dans la MA

4.5.1 Rationnel

Les études neuro-pathologiques de sujets MA mettent en évidence la présence de cellules microgliales activées à proximité des lésions élémentaires de la MA, comme les plaques séniles. Le rôle exact de ces cellules dans l'expression de la MA est controversé, un rôle à la fois toxique et/ou bénéfique ayant été décrits.

Comme nous venons de le voir, les études analysant la fixation du ligand TSPO dans la MA ont des résultats parfois divergents, en lien avec des limites et des choix méthodologiques (de ligands et de population étudiée) différents.

4.5.2 Objectif

Nous souhaitons mesurer l'activation microgliale en quantifiant la fixation d'un marqueur d'activation microgliale, le ligand TSPO [¹⁸F]-DPA-714, grâce à la tomographie par émission de positons (TEP) au sein d'une population de sujets MA à différents stades de la maladie et de témoins, définis selon des critères physiopathologiques et suivis cliniquement pendant deux ans.

4.5.3 Matériels et méthodes

- Population

Tous les sujets inclus sont issus de l'étude prospective longitudinale IMABio3 (*voir paragraphe 2.2.2 du chapitre 2*).

Les sujets MA étaient inclus selon les critères suivant : (1) déficit de la mémoire épisodique, défini par un rappel libre bas, non amélioré par l'indiçage (Sarazin *et al.*, 2007; Dubois *et al.*, 2010); (2) l'absence de signes extrapyramidaux ; des biomarqueurs physiopathologique en faveur d'une MA, définis soit par un profils des biomarqueurs du LCR évocateur d'une MA (score IATI < 0.8 de Souza, Corlier, *et al.*, 2011 et une imagerie amyloïde TEP-PiB (index cortical global > 1.45). Les sujets MA étaient regroupés au stade prodromal (CDR=0.5) ou au stade de démence CDR ≥ 1)

Les sujets témoins étaient inclus selon les critères suivants : (1) score du MMSE \geq 27/30 et un examen neuropsychologique normal ; (2) un score CDR de 0 ; (3) absence de trouble neurologique ou psychiatrique ; (3) absence de plainte cognitive ou de déficit cognitif ; (4) imagerie amyloïde négative (TEP-PiB avec un index cortical global $<$ 1.45).

Les sujets témoins avec une imagerie amyloïde positive (index cortical global $>$ 1.45) étaient analysés séparément, dans le groupe témoins amyloïde positif.

Les sujets présentant (1) des lésions vasculaires corticales ou sous corticales sévères, (2) des antécédents de pathologies auto-immunes ou inflammatoires chronique ou de migraine sévère, (3) des antécédents psychiatriques, (4) une consommation de toxiques ou d'alcool excessive, (5) une consommation de médicaments anti-inflammatoires ou de benzodiazépines pouvant interférer avec la fixation du ligand [18 F]-DPA-714, n'étaient pas inclus dans l'étude.

- Examen neurologique, évaluation cognitive neuropsychologique et fonctionnelle

Tous les sujets ont bénéficié d'un examen neurologique ainsi que d'une évaluation neuropsychologique standardisée. Cette évaluation comprend un score MMSE, le score CDR, le score de dépression MADRS et une batterie neuropsychologique standardisée comprenant l'évaluation de la mémoire épisodique visuelle et verbale, des fonctions exécutives, des praxies gestuelles, des fonctions visuo-constructives et du langage.

- Génotypage ApoE et génotypage du polymorphisme TSPO

Tous les sujets ont bénéficié d'un génotypage pour la protéine ApoE ainsi que pour le génotypage du polymorphisme rs6971 du gène TSPO. Ainsi les sujets étaient classés en trois groupes : sujets à haute affinité pour la protéine TSPO (HAB, High Affinity Binders), sujets avec une affinité moyenne pour la protéine TSPO (MAB, Mixed Affinity Binders), et sujets avec une affinité faible pour la protéine TSPO (LAB, Low Affinity Binders).

- Acquisition IRM et mesure du volume hippocampique

Chaque sujet a bénéficié de la réalisation d'une IRM cérébrale réalisée selon le même protocole et avec la même machine afin de ne pas induire de biais technique et optimiser leur comparabilité. Les séquences 3D-T1 ont été obtenues grâce à une IRM 3 à Teslas (Siemens Trio, 32 canaux avec 12 canaux de réception au niveau cérébral pour la réception du signal). Cette séquence permet non seulement d'obtenir un des meilleurs rapports signal/bruit pour la

substance blanche et pour la substance grise, mais aussi d'obtenir un recalage précis avec les images PET.

Les hippocampes ont été segmentés selon une méthode automatisée (Chupin *et al.*, 2009). Les mesures de volume hippocampique ont ensuite été ajustées à la taille du crâne des sujets par une normalisation au volume intracrânien total mesuré par les segmentations en SPM8 pour chaque sujet. Au final, nous avons analysé la mesure moyenne des hippocampes droits et gauches, normalisés au volume intracrânien.

- Acquisition TEP au [¹¹C]-PiB et [¹⁸F]-DPA-714

⇒ ***Acquisition des images TEP***

Les examens IRM et TEP ont été réalisés dans un délai maximal de 4 mois, afin de ne pas compromettre le recalage de ces deux modalités. A l'inclusion, les TEP scanners au [¹⁸F]-DPA-714 et au [¹¹C]-PiB ont été réalisés le même jour. Toutes les imageries TEP ont été réalisées grâce à la même caméra, un tomographe de haute résolution (HRRT, High Resolution Research Tomograph, CTI/Siemens Molecular Imaging, TN, USA)(de Jong *et al.*, 2007). Avant l'injection de chaque radioligand, un scanner de transmission utilisant une source au Césium 137 a été réalisé afin de corriger les images par le degré d'atténuation des tissus.

Les radioligands TEP [¹¹C]-PiB (362 ± 53 MBq) et [¹⁸F]-DPA-714 (200 ± 15 MBq pour le DPA-1 et 197 ± 12 MBq pour le DPA2) étaient injectés par voie veineuse et les acquisitions TEP dynamiques ont duré 90 minutes environ. Toutes les corrections d'images (atténuation, normalisation, détection des coïncidences fortuites et diffuses) étaient incluses dans la reconstruction itérative OSEM. La correction de l'effet de volume partiel était réalisée en incorporant la fonction de diffusion de point (PSF, Point Spread Function) dans un algorithme itératif (Sureau *et al.*, 2008).

Les données dynamiques étaient regroupées en 27 séquences temporelles (6*1minute, 7*2 minutes, 14*5 minutes). Les acquisitions dynamiques étaient ensuite corrigées pour les mouvements en utilisant une technique de séquence versus référence dans Pmod (version 3.5 ; Pmod technologies Ltd).

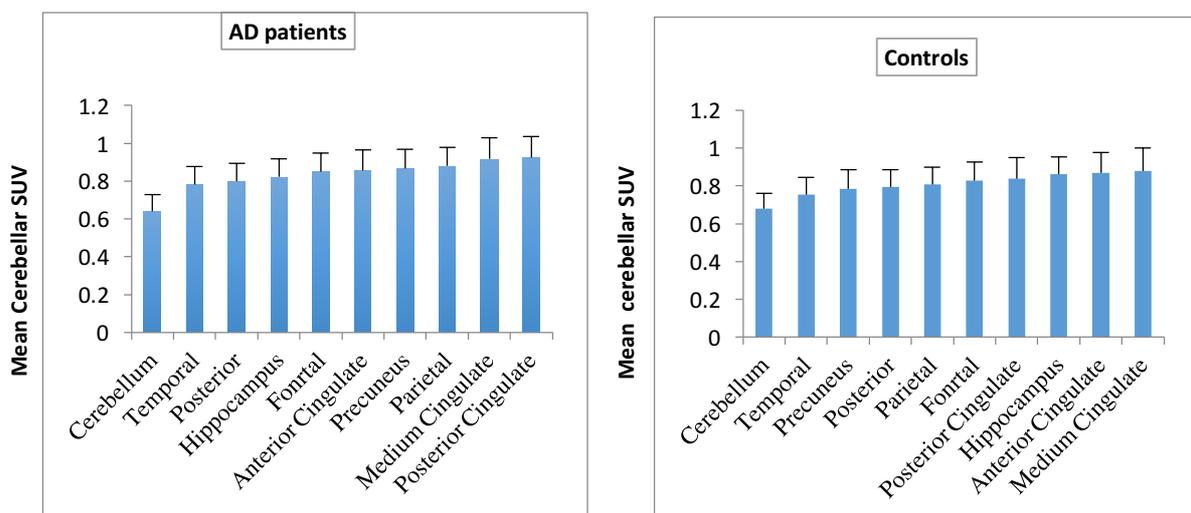
Les images paramétriques étaient créées grâce au logiciel Brainvisa (<http://brainvisa.info>). Les images SUV (Standart uptake value) ont été obtenues en (a) moyennant les images tardives (intervalle de 40 à 60 minutes pour le [¹¹C]-PiB et 60 à 90 minutes pour le [¹⁸F]-DPA-714 (Lopresti *et al.*, 2005; Lavisse *et al.*, 2015) et (b) en les ajustant au poids du sujet et à la dose de radioligand injecté. La substance grise du cervelet était utilisée

en tant que pseudo-région d'intérêt dans les analyses du TEP [^{11}C]PiB et [^{18}F]-DPA-714 afin d'obtenir un SUV_r (de Souza, Corlier, *et al.*, 2011).

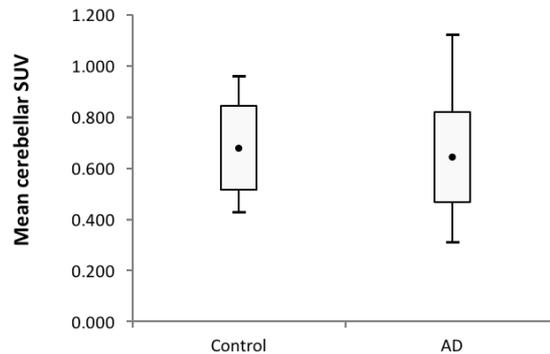
⇒ *Justification de l'utilisation de la substance grise du cervelet comme pseudo-région d'intérêt dans l'analyse du [^{18}F]-DPA-714.*

Nous n'avons pas pu obtenir de prélèvement artériel permettant une quantification absolue du signal TEP dans cette étude. Nous avons donc choisi une technique de quantification en utilisant une région de référence. Comme aucune région cérébrale n'est dénuée de l'expression de la protéine TSPO, nous avons justifié l'utilisation de la substance grise du cervelet comme pseudo région de référence par les arguments suivants :

- (1) Données neuropathologiques : il n'existe pas ou peu d'activation microgliale ou astrocytaire dans cette région (Wood, 2003).
- (2) Donnés de la littérature : dans la MA, le cervelet a été utilisé comme pseudo region d'intérêt dans l'étude de Lyoo *et al.*, 2015 avec un autre ligand TSPO de seconde génération.
- (3) Dans cette étude :
 - (a) le signal TEP (SUV) du cervelet était parmi plus faibles de tout les VOI :



- (b) Il n'y avait pas de différence significative du SUV cervelet entre sujets témoins et malades, ni entre malades au stade prodromal ou de démence de la maladie :



- (c) Il n'y avait pas de différence significative du SUV cervelet aux stades prodromal ou démentiel de la maladie, ni de corrélations avec l'âge, le volume cortical ou le MMSE.

⇒ *Analyse en volumes d'intérêt*

La même technique de segmentation anatomique a été appliquée aux TEP [¹¹C]-PiB et [¹⁸F]DPA-714. Brièvement (voir figure ci jointe) :

- (1) la substance grise de chaque IRM en séquence 3D-T1 a été segmentée automatiquement grâce au logiciel VBM8 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>), implémentée sur SPM8 (Institute of Neurology, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>).
- (2) L'atlas AAL (Automated Anatomical Labelling) a été normalisé sur chaque IRM (en utilisant VBM8).
- (3) Le masque IRM T1 de substance grise a été recalée sur chaque volume d'intérêt de l'atlas AAL afin d'effectuer une pseudo-corrrection de l'atrophie.
- (4) Ce volume AAL corrigé était ensuite recalé dans l'espace PET des images paramétriques du [¹¹C]PiB et [¹⁸F]DPA-714.

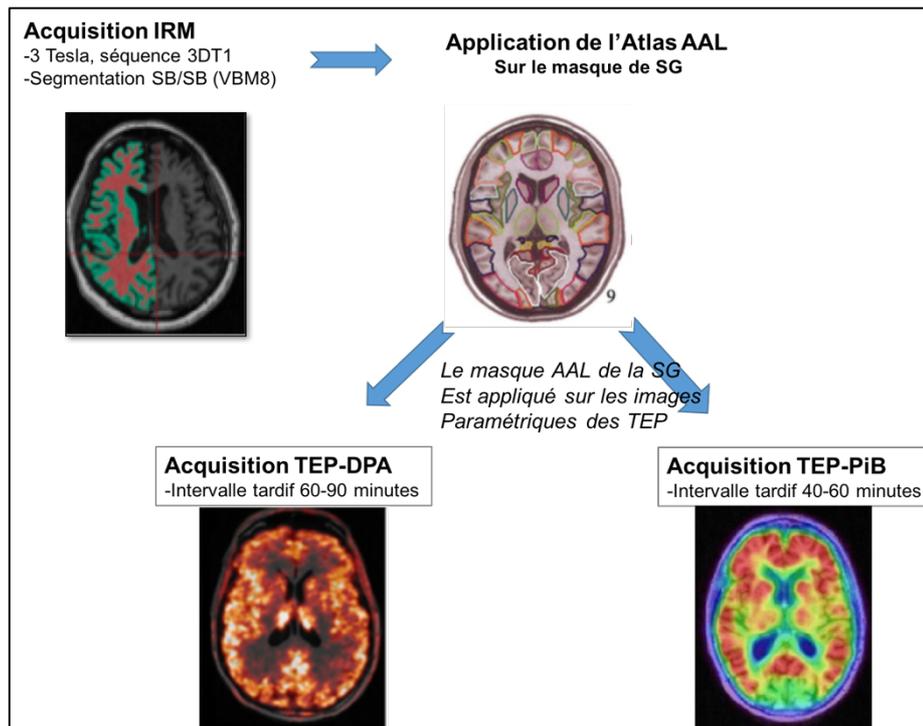


Illustration de la définition des volumes d'intérêt (atlas AAL) appliquée aux imageries TEP

La substance grise du cervelet était segmentée selon la même procédure chaque sujet, avec une érosion de 4mm (afin de ne pas inclure le signal TEP du sinus sagittal, dense en TSPO), puis utilisée comme pseudo-région de référence.

L'application de l'atlas AAL sur les images PET a permis la description de 76 volumes d'intérêt latéralisés, secondairement regroupés en plus grandes régions d'intérêts, comme précédemment décrit (de Souza, Corlier, *et al.*, 2011). Succinctement, 9 volumes d'intérêt étaient définis : (1) Le cortex frontal, (2) cingulaire antérieur, (3) cingulaire moyen, (4) cingulaire postérieur, (5) précuneus, (6) le cortex pariétal, (7) le cortex temporal, (8) l'hippocampe, (9) le cortex occipital. Un index cortical global était également calculé (moyennes des SUVr de toutes les régions corticales précédemment citées) pour la TEP [¹¹C]PiB et [¹⁸F]DPA-714 de chaque sujet (de Souza, Corlier, *et al.*, 2011).

La valeur moyenne des SUVr des hémisphères droites et gauche du TEP [¹¹C]PiB et [¹⁸F]DPA-714 était analysée pour chaque volume d'intérêt..

⇒ *Analyse en VBM*

SPM8, implémenté sur MATLAB (Mathworks.inc) a été utilisée. Toutes les images TEP ont subi une normalisation spatiale dans l'espace standard MNI (Montreal Neurological Institute) ; elles ont ensuite été lissées avec un filtre Gaussien de 8mm (8 mm full width at half maximum gaussian filter). Les groupes MA/témoins étaient comparés avec un t-test et le génotypage TSPO en covariable. Pour la comparaison des sujets MAB+HAB MA et témoins, un seuil statistique strict $p < 0.05$ FWE était appliqué. Pour la comparaison des sujets témoins et le groupe amyloïde positif, un seuil exploratoire de $p < 0.01$ était appliqué.

4.5.4 Résultats



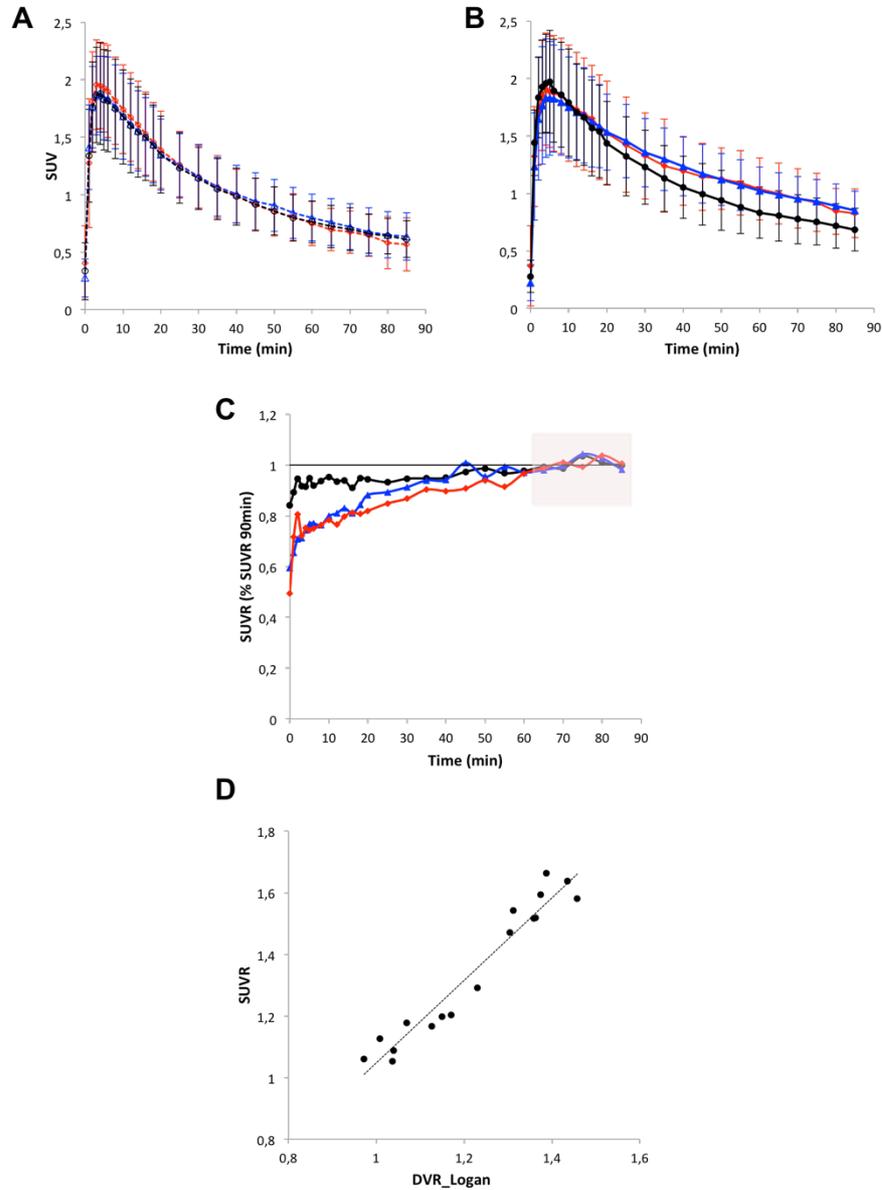
Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using ^{18}F -DPA-714 PET imaging

Lorraine Hamelin,^{1,2,3} Julien Lagarde,¹ Guillaume Dorothee,^{4,5} Claire Leroy,³ Mickael Labit,⁶ Robert A. Comley,⁷ Leonardo Cruz de Souza,⁸ Helene Corne,⁹ Luce Dauphinot,^{10,11,12,13,14} Maxime Bertoux,^{1,15} Bruno Dubois,⁹ Philippe Gervais,³ Olivier Colliot,^{9,10,11,12,13,16,17} Marie Claude Potier,^{10,11,12,13,14} Michel Bottlaender^{2,3,*} and Marie Sarazin^{1,*} and the Clinical IMABio3 team[†]

*These authors equally contributed to this work.

Supplementary data 1

Title: SUV characteristics



Legend:

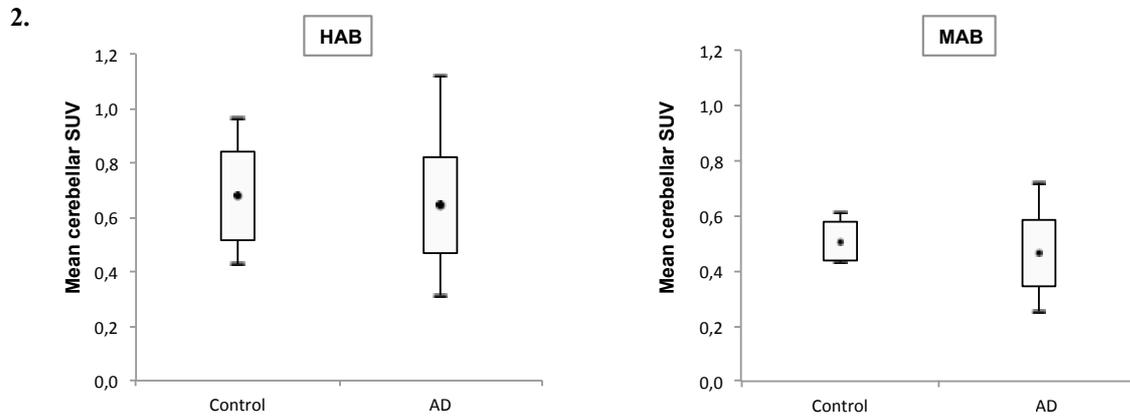
A: [^{18}F]DPA-714 kinetics in the cerebellum and B: in the precuneus cortex in the HAB subjects. Value are mean \pm SD of the SUV in controls (black circle), p-AD (red diamond) and d-AD subjects (blue triangle).

C: Variations of SUVr over time in precuneus cortex of the HAB subjects. Values are expressed as % of the SUVr at 90 min; SUVr's variability between 60 and 90 min is extremely low and represents 2.0% in controls, 2.4% in p-AD and 2.9% in d-AD.

D: Correlation between SUV_r as calculated in our study and the DVR obtained using the Logan-reference plot analysis;

Supplementary data 2:

Title: SUV of [¹⁸F]DPA-714 in the cerebellar grey matter (mean of 60-90 min)



Legend:

Boxplots of the mean cerebellar SUV in controls and AD patients in HAB and MAB populations.

Supplementary data 3:

Title: Baseline neuropsychological characteristics.

	PiB negative controls (n=24)	AD patients	
		p-AD (n=38)	d-AD (n=26)
Autonomy			
CDR=0	n=24	n=0	n=0
CDR=0.5	n=0	n=38	n=0
CDR>0.5	n=0	n=0	n=26
Dependency scale (5)	0 (0)	1.5 (0.7)*	2.4 (0.9)*#
Institutional scale (3)	1 (0)	0.7 (0.4)*	1.9 (0.6)*#
IADL (15)	3.8 (0.4)	4.9 (0.9)*	9.3 (3.5)*#
Global cognitive efficiency			
MMSE	29.5 (0.65)	24.1 (2.8)*	15.8 (4.5)*#
Episodic memory			
<i>Verbal</i>			
FCSRT Immediate recall (16)	15.8 (0.4)	12.1 (2.9)*	6.9 (4.8)*#
FCSRT Free recall (38)	32.6 (3.6)	11.2 (6.4)*	4.0 (4.0)*#
FCSRT Total recall (38)	47.3 (1.0)	30.0 (9.4)*	15.8 (11.1)*#
<i>Visual</i>			
ROCF recall (36)	18.6 (5.7)	6.7 (4.2)*	2.0 (2.7)*#
Working memory			
Forward digit span	6.1 (1.3)	5.2 (1.1)*	4.3 (1.0)*#
Backward digit span	4.7 (1.0)	3.8 (1.2)*	3.0 (1.4)*#
Executive functions			
Categorical Verbal fluency (2 minutes)	22.5 (7.0)	16.8 (8.1)*	10.6 (7.5)*#
Litteral Verbal fluency (2 minutes)	35.0 (8.6)	21.9 (7)*	13.0 (6.6)*#
Wais	20.5 (3.5)	17.7 (5.2)	10.5 (6.2)*#
TMT A	39.8 (13.1)	64.7 (23.1)*	117.2 (68.1)*#
TMT B	80.5 (27.8)	121.9 (61)*	188.5 (100.3)*
Language			
Denomination (80)	79.8 (1.4)	77.4 (4.1)	68.2 (14.2)*#
Visuo-constructive function			
ROCF copy (36)	33.9 (2.9)	29.0(11)	12.8 (13.5)*#
Gestual praxis			
Praxis battery (36)	35.7 (0.5)	35.1 (1.7)	27.6 (10.3)*#

Legend:

Data are mean (SD).

*p<0.05 compared to PiB negative controls,

#p<0.05 comparison between p-AD and d-AD.

Supplementary data 4:

Title: Baseline characteristics of slow and fast decliners.

		Slow decliners	Fast decliners
		n=10	n=20
Age (years)		74.4 (11.4)	62.7 (8.4)*
Education (years)		14.3 (4.2)	12.4 (3.8)
Autonomy	CDR=0.5	n=5	n=13
	CDR>0.5	n=5	n=7
	Dependency scale (5)	1.8 (0.6)	1.9 (1.1)
	Instutional scale (3)	1.2 (0.8)	1.2 (0.8)
	IADL (15)	7.5 (2.7)	7.9 (3.5)
Global cognitive efficiency	MMSE	22.7 (3.7)	19.1 (6.6)
Episodic memory			
Verbal	FCSRT Immediate recall (16)	11.4 (3.9)	9.9 (4.7)
	FCSRT Free recall (38)	5.9 (4.4)	9.3 (5.3)
	FCSRT Total recall (38)	22.5 (6.5)	27.1 (9.9)
Visual	ROCF recall (36)	5.8 (3.0)	7.2 (6.0)
	Forward Digit span	5.3 (1.3)	4.5 (1.0)
Working memory	Backward digit span	4.1 (1.5)	3.8 (1.3)
	Executive functions	Categorical Verbal fluency (2 minutes)	21.1 (10.2)
	Litteral Verbal fluency (2 minutes)	18.2 (9.2)	12.3 (8.0)
	Wais	19 (5.0)	11.3 (7.0)*
	TMT A	60.7 (20.8)	95.8 (58.2)*
	TMT B	124.2 (41)	175.7 (54.3)
Langage	Denomination (80)	77.4 (5.6)	69.2 (14.4)*
Visuo-constructive function	ROCF copy (36)	32.4 (4.5)	19.0 (15.4)
Gestual praxis	Praxis battery (36)	35.6 (0.7)	30.4 (8.4)

Legend:

Data are mean (SD)

* p<0.05

4.5.5 Conclusion et perspectives

Dans cette étude, nous avons étudié la fixation du ligand TSPO de seconde génération [¹⁸F]-DPA-714 au sein d'une population de sujets témoins et de malades, définis selon des critères diagnostiques stricts clinico-biologiques et suivis cliniquement pendant deux ans.

⇒ Principaux résultats

Nous avons mis en évidence une activation microgliale précoce au cours la MA.

La fixation du ligand TSPO est plus importante chez les sujets MA dès les stades prodromaux de la maladie et prédomine dans les régions temporo-pariétales.

Ces résultats sont obtenus à la fois par de mesure par une analyse en volumes d'intérêt prédéfinis mais également par une méthode sans a priori régional (technique VBM). L'existence d'un processus neuro inflammatoire précoce est confortée par la mise en évidence d'une corrélation positive avec le score MMSE et avec le volume cortical chez les sujets MA (attestant d'une fixation TSPO plus importante chez les sujets cognitivement peu atteints et peu atrophiques).

L'activation microgliale est corrélée à la charge amyloïde, indépendamment du stade de la maladie, laissant supposer une colocalisation de l'activation microgliale au niveau des agrégats protéiques amyloïde.

La sous-population de témoins asymptomatiques ayant une charge amyloïde pathologique présente une activation microgliale plus importante que les témoins PiB négatifs. Ce résultat suggère l'implication très précoce de l'activation microgliale au cours de la maladie, avant même l'apparition des premiers symptômes.

Enfin, 30 sujets MA ont pu être suivis cliniquement pendant les deux années suivant la réalisation de l'examen TEP-DPA. Chez ces sujets, nous avons montré que l'activation microgliale initiale était hétérogène et était associée à un maintien de l'autonomie à deux ans (définie par la stabilité du score CDR). Ce résultat suggère un rôle protecteur de la réaction inflammatoire microgliale au cours de la maladie.

⇒ Principales limites

Une des principales limites de cette étude concerne la quantification du ligand TSPO, en l'absence de prélèvement artériel. Comme nous l'avons décrit dans les méthodes, nous avons justifié ce choix par différents arguments neuropathologiques et issus de la littérature. Nous avons également vérifié que la fixation du TPSO dans le cervelet n'était pas différente entre sujets malades et témoins, ni corrélée à l'âge.

La fixation du TSPO dans le cervelet n'était pas non plus liée à la sévérité de la maladie: il n'existait pas de différence de fixation TSPO entre les différents stades de sévérité de la maladie, ni de corrélation avec le score MMSE ou le volume cortical.

Afin de ne pas méconnaître des biais d'interprétation quant à l'effet "protecteur" d'une fixation TSPO initiale élevée, nous avons vérifié que les groupes de sujets "slow et fast decliners" ne différaient pas initialement en terme de sévérité, ni sur le plan neuropsychologique (supplemental table 4). Il n'existait pas de différence de la charge amyloïde entre les deux groupes. La seule différence observée entre ces groupes concernait l'âge des sujets, les "fast decliners" étant plus jeunes. Nous avons ainsi vérifié qu'il n'existait pas de corrélation entre âge et fixation TSPO, ni de différence de fixation TSPO entre les sujets MA jeunes et âgés (âge inférieur ou supérieur à 65 ans). Finalement, nous avons inclus l'âge en tant que covariable dans cette analyse.

Un autre biais possible réside dans le choix de la définition de "slow" ou "fast" decliners selon le score CDR. Comme nous l'avons vu dans le paragraphe 1.6.2, la définition d'un malade rapidement évolutif est difficile. Dans cette étude, nous n'avons pas observé de différence significative de fixation TSPO entre les sujets fast et slow decliners lorsque nous les distinguons sur un autre critère que le score CDR, notamment en utilisant l'évolution du score MMSE. Seule une tendance était retrouvée; nous supposons que cette absence de significativité est due aux faibles effectifs comparés (n=30 au total). Une plus grande cohorte de sujets devra confirmer nos résultats.

Nous avons pris en compte le génotypage du ligand TSPO dans cette étude, et centré volontairement notre analyse sur les sujets MAB et HAB. Les sujets LAB étaient comme

attendu les moins nombreux. Au sein de cette population la fixation TSPO n'était pas assez importante pour mettre en évidence une différence entre les groupes de malades et témoins. Par ailleurs, le génotypage TSPO était systématiquement inclus comme covariable dans nos analyses.

⇒ Cohérence externe

Au regard de la littérature détaillée dans le paragraphe 4.4.1, il s'agit de l'étude regroupant la plus grande cohorte de sujets atteints d'une MA, définie sur des critères diagnostiques clinic-biologiques stricts. Il s'agit également de la première étude avec un suivi clinique des sujets sur une période de deux ans.

Une activation microgliale plus importante chez les sujets MA est retrouvée dans la plupart des études utilisant un ligand TSPO et seconde génération avec génotypage TSPO et elle implique également les régions temporo pariétale. Une corrélation avec la charge amyloïde est également décrite.

Les études utilisant le ligand de première génération (¹¹C]-PK11195) retrouvent de résultats discordants concernant le lien entre activation microgliales et sévérité de la maladie (voir paragraphe 4.4.1). Seules 3 études (avec ligand de seconde génération et génotypage TSPO) se sont penchées sur la signification de cette activation microgliale et retrouvent une corrélation négative avec les scores MMSE, CDR-SOB et le métabolisme glucidique (Kreisl *et al.*, 2013; Lyoo *et al.*, 2015; Kreisl *et al.*, 2017). Les données de ces études vont à l'encontre de nos résultats. Les nombreuses limites de ces analyses (détaillées dans le paragraphe 4.2.3) peuvent rendre compte de ces différences.

La présence au cours de la MA d'une activation microgliale colocalisée avec des dépôts amyloïdes est cohérente avec les hypothèses pathophysiologiques émises récemment d'une microglie "protectrice" (voir paragraphe 4.2.4). Nos résultats peuvent suggérer que la microglie est dirigée vers les agrégats protéiques en excès, en vue d'une phagocytose, et que l'efficacité de ce processus diffère parmi les malades.

⇒ Perspectives

Cette première étude est riche en perspectives:

- Il serait intéressant de valider nos résultats sur une cohorte plus grande, où nous pourrions inclure d'autres scores de stabilité à la fois fonctionnelle mais aussi cognitive. L'étude de scores d'imagerie objectifs, comme l'évolution du volume hippocampique ou de la substance grise serait également un argument supplémentaire pour confirmer le rôle protecteur de l'activation microgliale si elle se confirmait.
 - Sur le plan méthodologique, il serait utile de confronter les mesures obtenues par la technique de SUV avec celle développée par Wimberley *et al.*, 2017, prenant en compte la fixation du compartiment endothelial. De même, l'utilisation du cervelet comme région de référence a des limites et il serait utile de valider cette utilisation pour le DPA-714 avec une étude comportant des prélèvements artériels.
Finalement, des études utilisant des ligands de troisième génération, moins sensibles au génotypage TSPO seraient nécessaires pour valider nos résultats.
- ⇒ La fixation TSPO est très hétérogène chez les sujets malades. Il est nécessaire de comprendre la portée de cette hétérogénéité, ainsi que son impact sur l'évolution de la maladie. Est-elle associée à des profils évolutifs distincts? Une étude longitudinale permettrait de mieux comprendre les modifications dynamiques observées aux différents stades de la maladie.
- ⇒ Finalement, comme nous l'avons vu, le ligand TSPO n'est pas spécifique de la microglie activée, mais est également un marqueur astrocytaire et endothélial. Il paraît indispensable de confronter nos résultats à d'autres marqueurs de la neuroinflammation pour mieux comprendre la pathophysiologie de la neuroinflammation dans la MA.

4.6 Etude clinique 3 : Etude longitudinale de l'activation microgliale

4.6.1 Rationnel

Comme nous l'avons vu précédemment, l'examen neuro-pathologique des sujets MA ainsi que les modèles animaux de MA mettent en évidence une accumulation de microglie activée autour des dépôts amyloïdes (voir paragraphe 4.2.1).

Un des hypothèses actuelles suppose que la microglie est attirée vers les dépôts amyloïdes, qu'elle internalise et dégrade, jouant ainsi un rôle protecteur d'évacuation de ces amas protéiques du parenchyme cérébral. Les résultats de l'étude 2 vont dans ce sens.

Suite à une activation chronique, ce processus dysfonctionnerait au cours des stades tardifs de la maladie, la microglie devenant « toxique », proinflammatoire, indépendamment de la présence de dépôts amyloïdes (Prokop *et al.*, 2013; Michaud and Rivest, 2015).

L'activation microgliale peut être étudiée *in vivo* grâce à l'imagerie TEP, utilisant le ligand TSPO. La majorité des études avec les ligands TSPO de première et seconde génération ont montré des résultats contradictoires (voir le paragraphe 4.4) ; Seules trois études ont analysé l'évolution dans le temps de l'activation microgliale. Leurs différences méthodologiques ne permettent pas d'établir avec certitude la dynamique de l'évolution de l'activation au cours du temps et leurs conclusions peuvent être critiquées au vu du faible nombre de sujets inclus.

4.6.2 Objectif

L'objectif de cette étude 3 est double :

- Confirmer la valeur prédictive de l'activation microgliale grâce au TEP au [¹⁸F]-DPA-714 sur une cohorte de sujet MA plus importante que dans la précédente étude 2 (Hamelin *et al.*, 2016) et suivie pendant 2 ans. Dans cette étude, nous souhaitons analyser l'impact de la fixation du [¹⁸F]-DPA-714 à la fois sur l'évolution fonctionnelle (score CDR) mais également cognitive (score de MMSE) des sujets MA, en combinaison à l'évolution d'un biomarqueur d'imagerie comme l'évolution du volume hippocampique en deux ans.

- Dans une seconde partie, nous souhaitons étudier la progression dans le temps de la fixation du [¹⁸F]-DPA-714 chez les sujets MA à différents stades de la maladie et en comparaison aux témoins. Nous étudierons également l'influence de cette progression sur l'évolution de la maladie.

4.6.3 Matériel et méthodes

- Population

Comme dans l'étude 2 réalisée en 2016 (Hamelin *et al.*, 2016), tous les sujets inclus sont issus de l'étude prospective longitudinale IMABio3 (voir paragraphe 2.2.2 du chapitre 2).

La population est incluse sur les mêmes critères que dans l'étude 2 présentée précédemment dans le paragraphe 4.5.

Les sujets présentant (1) des lésions vasculaires corticales ou sous corticales sévères, (2) des antécédents de pathologies auto-immunes ou inflammatoires chronique ou de migraine sévère, (3) des antécédents psychiatriques, (4) une consommation de toxiques ou d'alcool excessive, (5) une consommation de médicaments anti-inflammatoires ou de benzodiazépines pouvant interférer avec la fixation du ligand [¹⁸F]-DPA-714, n'étaient pas inclus dans l'étude.

- Déroulement de l'étude

A l'inclusion, tous les sujets ont bénéficié du même protocole incluant un examen clinique et neuropsychologique complet, une IRM cérébrale (3 Teslas), une imagerie PET amyloïde au ¹¹C-PiB ainsi que d'une imagerie PET au [¹⁸F]-DPA-714 (appelée DPA-1).

Les sujets étaient ensuite suivis annuellement avec un examen clinique et neuropsychologique de contrôle annuel, de même qu'une IRM cérébrale annuelle, pendant une durée de deux ans.

La réalisation d'un second examen PET au [¹⁸F]-DPA-714 était proposé aux sujets, dans un délai d'un an minimum pour les sujets malades et de deux ans minimum pour les sujets témoins.

- Examen neurologique, évaluation cognitive neuropsychologique et fonctionnelle

Tous les sujets ont bénéficié d'un examen neurologique ainsi que d'une évaluation neuropsychologique standardisée, annuellement. Cette évaluation comprend un score MMSE, le score CDR et ses sous items « sum of boxes » (SOB), le score de dépression MADRS et une

batterie neuropsychologique standardisée comprenant l'évaluation de la mémoire épisodique visuelle et verbale, des fonctions exécutives, des praxies gestuelles, des fonctions visuo-constructives et du langage. Les événements médicaux intercurrents ainsi que les prises médicamenteuses étaient également notées.

- Définition des sujets avec un déclin rapide (DR) et déclin lent (DL)

Après un suivi clinique de deux ans, deux échelles ont été utilisées afin d'évaluer l'évolution clinique des sujets.

⇒ L'évolution de l'autonomie, dite « fonctionnelle » était évaluée grâce à l'évolution du score CDR : les sujets MA étaient considérés comme ayant un déclin fonctionnel lent si leur score CDR n'était pas modifié au cours de deux ans et ayant un déclin fonctionnel rapide si le score avait augmenté.

⇒ De même, l'évolution « cognitive » était jugée par l'évolution du score de MMSE en deux ans, la perte de 4 points ou moins de MMSE définissant les sujets MA avec un déclin cognitif lent, et ceux avec une perte de plus de 4 points comme ceux ayant un déclin cognitif rapide.

- Génotypage ApoE et génotypage du polymorphisme TSPO

Identique à l'étude 2 présentée précédemment dans le paragraphe 4.5 (Hamelin et al., 2016).

- Acquisition IRM et mesure du volume hippocampique

Identique à l'étude 2 présentée précédemment dans le paragraphe 4.5 (Hamelin et al., 2016).

La mesure de la progression du volume hippocampique est réalisée selon une technique en deux point temporels (segmentation jointe puis séparée) (Dubois *et al.*, 2015). Les mesure de volume hippocampique ont ensuite été ajustée à la taille du crâne des sujets par une normalisation au volume intracrânien total mesuré par les segmentations en SPM8 pour chaque sujet.

Au final, nous avons analysé le pourcentage de perte du volume hippocampique droit et gauche puis la moyenne droite-gauche, au cours des deux ans.

- Acquisition TEP au [¹¹C]-PiB et [¹⁸F]-DPA-714

La même technique d'acquisition TEP a été appliquée aux TEP [¹¹C]-PiB et [¹⁸F]DPA- 714 que pour l'étude 2 présentée précédemment dans le paragraphe 4.5.3 (Hamelin et al., 2016).

Ne sont explicités dans ce paragraphe que les changements en comparaison à la méthode décrite dans le paragraphe 4.5.3

⇒ **Acquisition des images TEP**

Les radioligands TEP [¹¹C]-PiB (362 ± 45 MBq) et [¹⁸F]-DPA-714 (197±17 MBq pour le DPA-1 et 197±12 MBq pour le DPA2) étaient injectés par voie veineuse et les acquisitions TEP dynamiques ont duré 90 minutes environ.

⇒ **Analyse en volumes d'intérêt**

Succinctement, 8 volumes d'intérêt étaient définis : (1) Le cortex frontal, (2) cingulaire antérieur, (3) cingulaire moyen, (4) cingulaire postérieur, (5) précuneus, (6) le cortex pariétal, (7) le cortex temporal, (8) le cortex occipital. *L'hippocampe n'a volontairement pas été incluse comme volume d'intérêt dans cette analyse, car sa résolution spatiale semblait trop faible pour une analyse précise du signal TEP.*

⇒ **Analyse en VBM**

Dans l'étude prédictive du DPA, un test-t non apparié a été utilisé avec le génotypage TSPO ainsi que le MMSE en covariable pour comparer les sujets à déclin lent et rapide, avec un seuil de significativité fixé à p<0.001 non corrigé.

Pour l'étude longitudinale, un test-t non apparié a également été utilisé avec l'intervalle de temps entre deux DPA, le génotypage TSPO ainsi que le MMSE en covariable. Le seuil de significativité était fixé à p<0.001 non corrigé (unc.). De plus, l'évolution de la fixation du DPA entre les deux examens TEP a été étudiée en calculant pour chaque voxel dans l'espace MNI le pourcentage d'évolution annuel du DPA selon la formule :

$$\left(\frac{DPA2}{DPA1} - 1\right) / \Delta t$$

où le DPA-1 et DPA-2 sont respectivement les SUVr des [¹⁸F]DPA-714 réalisé à l'inclusion et après le suivi longitudinal et où Δt est l'intervalle de temps entre les deux examens. Les voxels de pourcentage d'évolution étaient ainsi comparés entre les groupes en utilisant des tests-t non appariés, avec l'âge, le génotypage TSPO, et le MMSE initial en covariable. Les analyses de corrélations ont été réalisées avec une régression multiple, avec l'âge, le génotypage TSPO, et

le MMSE initial en covariable. Pour toutes les analyses, un seuil de voxels de 20 voxels a été appliqué.

- Analyse statistique

Les sujets MAB et HAB ont été analysés conjointement, avec le génotypage TSPO en covariable dans l'ensemble des analyses réalisées. Dans l'étude prédictive du DPA, 6 sujets LAB sur 58 sujets MA ont été exclus. Dans l'étude longitudinale du DPA, les sujets LAB étaient également exclus des analyses. Néanmoins, les sujets LAB pouvant être comparés à eux-mêmes dans une étude longitudinale, les résultats obtenus étaient également vérifiés en tenant compte des LAB.

Les logiciels SPSS 20 (SPSS Inc, Chicago, Illinois), STATISTICA 6 (Statsoft) et R (R Core Team, 2014; <http://www.R-project.org/>) étaient utilisés. La normalité de la distribution des données était testée avec le test de Shapiro-Wilk. Les différences entre les groupes étaient analysées avec les tests Chi2, ANOVA ou Kruskal-Wallis, selon le type de données comparées.

Un test ANCOVA, avec l'âge, le génotypage TSPO et le MMSE initial comme covariables était utilisé pour comparer les SUV_r du TEP au [¹⁸F]-DPA-714 (DPA-1) entre les différents groupes. Pour l'analyse du second [¹⁸F]-DPA-714 (DPA-2), l'âge, le génotypage TSPO, le MMSE initial mais aussi l'intervalle de temps entre les examens DPA étaient utilisés comme covariable.

Pour les analyses de corrélation, une analyse par corrélation partielle linéaire unilatérale a été utilisée, avec l'âge, le génotypage TSPO et le MMSE initial comme covariables. Le test de corrélation était unilatéral dans la mesure où les analyses de comparaison étaient réalisées avant les corrélations, nous permettant de formuler une hypothèse sur le sens de la corrélation.

Des courbes ROC ont été utilisées afin d'étudier la capacité (sensibilité et spécificité) du DPA-1 à distinguer les sujets ayant un déclin lent ou rapide. L'index de Youden était utilisé afin de définir le seuil le plus précis pour distinguer les sujets ayant un déclin lent et ceux ayant un déclin rapide (Youden, 1950).

4.6.4 Résultats

doi:10.1093/brain/awy079

BRAIN 2018: Page 1 of 16 | 1

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

Distinct dynamic profiles of microglial activation are associated with progression of Alzheimer's disease

Lorraine Hamelin,^{1,2,*} Julien Lagarde,^{1,2,*} Guillaume Dorothee,^{3,4} Marie Claude Potier,⁵ Fabian Corlier,⁶ Bertrand Kuhnast,² Fabien Caillé,² Bruno Dubois,^{7,8} Ludovic Fillon,^{5,7,9} Marie Chupin,^{5,7,9} Michel Bottlaender^{2,10,#} and Marie Sarazin^{1,2,#}

*,#These authors contributed equally to this work.

Résultats supplémentaires (incluant les supplemental data) :

Analyse TEP-DPA prédictive

Supplementary Table 1: DPA-PET predictive study :Neuropsychometric measurements of the prodromal and dementia AD patients.

	Prodromal AD	Dementia AD	p
	n=33	n=19	
<i><u>Autonomy</u></i>			
CDR=0	n=0	n=0	<0.001
CDR=0.5	n=33	n=0	
CDR>0.5	n=0	n=17	
<i><u>Global cognitive efficiency</u></i>			
MMSE	24 (2.7)	15.8 (4.8)	<0.001
<i><u>Episodic memory</u></i>			
○ Verbal			
FCSRT Immediate recall (16)	11.8 (3)	8.8 (4.4)	0.03
FCSRT Free recall (48)	10.5 (6)	7.1 (7.7)	0.1
FCSRT Total recall (48)	28.5 (9)	19.7 (13)	0.02
○ Visual			
ROCF recall (36)	6.3 (4)	2.6 (3)	0.03
<i><u>Working memory</u></i>			
Sum of backward and forward digit span	8.6 (2)	4.7 (2.4)	<0.001
<i><u>Executive functions</u></i>			
Categorical Verbal fluency (2 minutes)	21.6 (7.3)	13.1 (6.5)	<0.001
Litteral Verbal fluency (2 minutes)	17.1 (9.1)	10.5 (7)	0.01
TMT A	65 (22.4)	113 (70)	0.02
<i><u>Langage</u></i>			
Denomination (80)	77.4 (4.4)	68 (14)	0.001
<i><u>Visuo-constructive function</u></i>			
ROCF copy (36)	28 (12)	12.5 (14)	<0.001
<i><u>Gestual praxis</u></i>			
Praxis battery (42)	40 (3)	32 (12)	0.01

Legend :Data are mean (SD)

FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; ROCF: Osterrieth complex figure; TMT: Trail Making Test

Supplementary Table 2 :DPA-PET predictive study : Neuropsychometric rates of change over time in the Slow and Fast decliner groups.

	SD and FD defined by functional outcome (CDR change)			SD and FD defined by cognitive outcome (MMSE loss)		
	fn-SD	fn-FD	p value	co-SD	co-FD	p value
Uncombined Neuropsychological Tests						
<i>Global cognitive efficiency</i>						
MMSE loss	1.2 (3.2)	6.7 (4.1)	0.001	0.9 (2.2)	8.2 (3.2)	0.001
<i>Episodic memory</i>						
○ Verbal						
FCSRT Immediate recall loss (16)	1.6 (2.3)	4.7 (3.8)	0.004	1.5 (2.2)	5.6 (3.6)	0.001
FCSRT Free recall loss (48)	5.6 (4.8)	6.9 (4.4)	0.4	5.7 (4.4)	7.1(4.6)	0.3
FCSRT Total recall loss (48)	11.9 (7.6)	16.4 (9)	0.1	12.0 (5.5)	17.5 (9.7)	0.04
○ Visual						
ROCF recall loss (36)	1.9 (3.3)	2.6 (5)	0.6	1.2 (2.7)	3.6 (5.4)	0.1
<i>Working memory</i>						
Loss of the sum of backward and forward digit span	-2.4 (3.5)	0.7 (3)	0.002	-2.6 (3.2)	1.6 (2.5)	0.001
<i>Executive functions</i>						
Categorical Verbal fluency loss (2 minutes)	2 (3.8)	6.2 (5.3)	0.006	2.2 (4.3)	7.1 (5)	0.001
Litteral Verbal fluency loss (2 minutes)	1.3 (6.8)	4.9 (4.9)	0.04	0.6 (5)	6.6 (5.1)	0.001
TMT A increase (sec)	16.1 (45.8)	41.5 (47.6)	0.1	13.2 (40.5)	53.5 (48.6)	0.008
<i>Langage</i>						
Naming loss (80)	3.4 (5.3)	16.2 (12.6)	0.001	3.3 (4.9)	19 (12.2)	0.001
<i>Visuo-constructive function</i>						
ROCF copy loss (36)	-1.3 (8.1)	6.7 (12.8)	0.02	-1.2 (7.7)	8.4 (13.3)	0.006
<i>Gestual praxis</i>						
Praxis battery loss (42)	0.5 (3)	10.8 (12.5)	0.002	1.2 (4.8)	12.3 (13.5)	0.001
Composite neuropsychological score loss						
Long term memory	2.4 (3.3)	7.3 (5.1)	0.001	1.8 (2.9)	9.0 (4.2)	0.001
Short Term memory	-0.7 (3.4)	5.5 (5.6)	0.001	-1.1(3)	7.1 (4.8)	0.001
Executive scores	3.2 (8.8)	10.1 (9)	0.012	2.8 (7.6)	13.2 (8.4)	0.001
Instrumental scores	0.1 (7.7)	26.8 (27.3)	0.001	1.9 (9.8)	32.1 (28.9)	0.001

Legend: Data are mean (SD).

MMSE, data available for n=49/52;

FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test, immediate recall loss data available for n=48/52, free recall and total recall loss data available for n=42/52;

ROCF: Osterrieth complex figure recall loss, data available for n=32/52;

Sum of backward and forward digit span loss, data available for n=49/52;

Categorical and litteral verbal fluency loss, data available for respectively n= 48 and n=47/52;

TMT: Trail Making Test increase, data available for n=38/52;

Denomination loss, data available for n=49/52;

ROCF copy loss, data available for n=44/52;

Praxis battery loss, data available for n= 49/52;

Long term memory score (sum of FCSRT Total Recall and temporo-spatial orientation), data available for n=42/52 patients;

Short term memory score (sum of FCSRT encoding score and sum of digit spans), data available for n=48/52 patients;

Executive score (sum of categorical and letter fluencies over 2 minutes), data available for n=48/52;

Instrumental score (Sum of ROCF copy, denomination score and gestural praxis), data available for n=44/52 patients

○ *Fixation du [¹⁸F]DPA-714 à l'inclusion (DPA-1): Analyse en volume d'intérêt*

Dans un premier temps, nous avons comparé le groupe de sujet MA aux sujets témoins. La fixation du DPA-1 était significativement plus élevée dans le groupe MA en comparaison aux témoins, plus particulièrement dans les régions temporo pariétale. Les différences étaient plus significatives au stade prodromal. Il n'y avait pas de différence significative entre les sujets au stade prodromal et ceux au stade de démence (supplemental table 3).

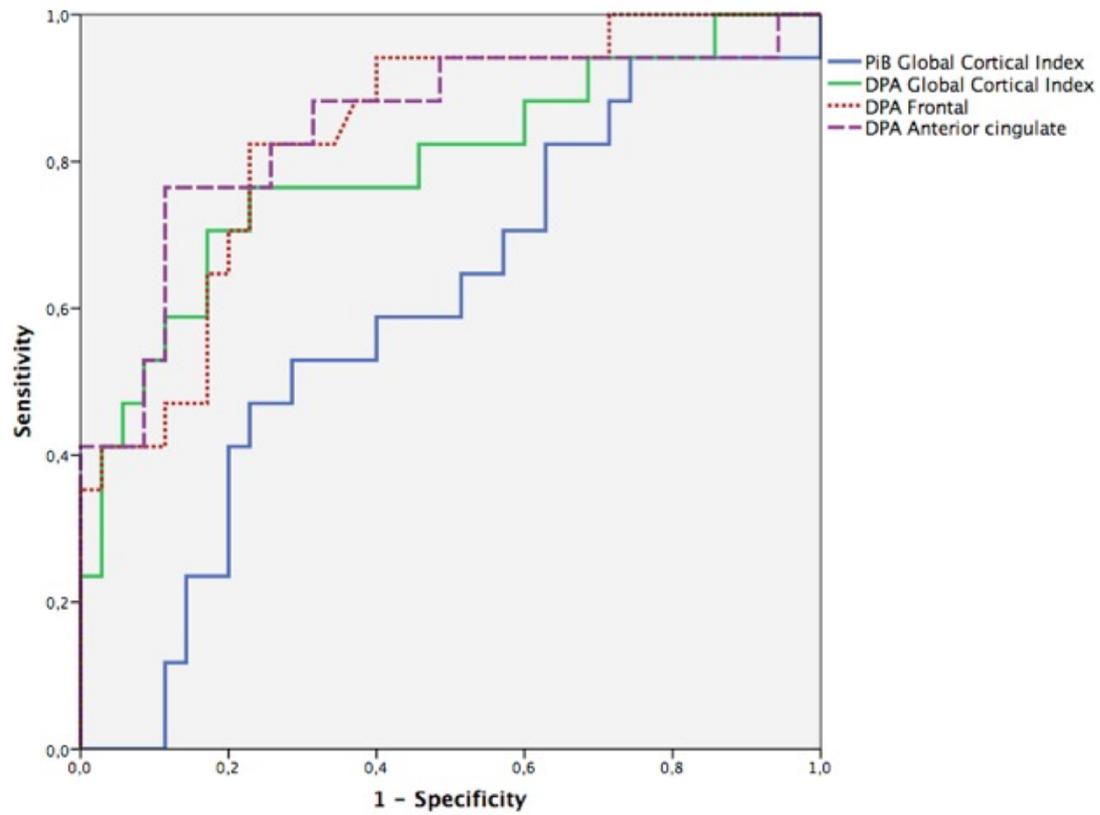
Supplementary Table 3: DPA-PET predictive study: Baseline [¹⁸F]-DPA-714 (DPA-1) SUVR in anatomical regions between groups.

	Controls	All AD patients	Prodromal AD	Dementia AD
	N=17	N=52	N=33	N=19
Global Cortical Index	1.19 (0.1)	1.37 (0.2)**	1.37 (0.2)**	1.36 (0.2)**
Frontal	1.19 (0.1)	1.34 (0.2)*	1.35 (0.2)**	1.32 (0.3)
Anterior Cingulate	1.23 (0.1)	1.35 (0.2)*	1.37 (0.2)*	1.32 (0.3)
Medium Cingulate	1.26 (0.1)	1.42 (0.2)**	1.42 (0.2)**	1.42 (0.3)*
Posterior Cingulate	1.24 (0.1)	1.45 (0.2)**	1.44 (0.2)**	1.47 (0.2)**
Precuneus	1.14 (0.1)	1.37 (0.2)**	1.35 (0.2)**	1.39 (0.2)**
Parietal	1.16 (0.1)	1.39 (0.2)**	1.38 (0.2)**	1.39 (0.2)**
Temporal	1.09 (0.1)	1.22 (0.2)**	1.20 (0.1)**	1.25 (0.1)**
Occipital	1.16 (0.1)	1.28 (0.1)**	1.26 (0.1)*	1.30 (0.1)**

Legend :Data are mean (SD). *p<0.05, **p<0.01 compared to controls, *TSPO* genotype as covariate.

- *Valeur prédictive de la fixation du [¹⁸F]-DPA-714 pour distinguer les sujets MA avec DL ou DR (ci-dessous)*

Nous avons utilisé des courbes ROC afin de déterminer la valeur du DPA-1 qui distinguerait le mieux les sujets ayant un déclin lent et ceux ayant un déclin rapide sur le plan fonctionnel. Une aire sous la courbe de 0.805 (p<0.001) était obtenue pour l'index global cortical du DPA-1 (p<0.001). En analysant les autres volumes d'intérêt séparément, les régions antérieures (cortex cingulaire antérieure et frontal) avaient les meilleures aires sous la courbe (0.848 et 0.834).



Légende: Courbes ROC de l'index cortical global, de la fixation du cortex frontal et du cortex cingulaire antérieur du [¹⁸F]-DPA-714 et de l'index cortical global en [¹¹C]-PiB pour distinguer les sujets DL-fn et DR-fn.

Analyse longitudinale TEP-DPA

- *Description de la population*

Supplementary Table 4 : DPA-PET longitudinal study: Population neuropsychometric measurements.

	Controls (n=13)	Amyloidosis controls (n=4)	Prodromal AD (n=15)	AD dementia (n=6)
<u>Autonomy</u>				
CDR=0	13	4	0	0
CDR=0.5	0	0	15	0
CDR>0.5	0	0	0	6
<u>Global cognitive efficiency</u>				
MMSE	29.7 (0.5)	29.5 (0.6)	24 (2.6)	16.1 (3.3)
<u>Episodic memory</u>				
○ Verbal				
FCSRT Immediate recall (16)	15.8 (0.4)	15.5 (1)	11.9 (3.1)	10.0 (3.2)
FCSRT Free recall (48)	33.8 (2.9)	31.8 (4.3)	10.7 (5.5)	7.5 (10.2)
FCSRT Total recall (48)	47.7 (0.6)	46.3 (1.3)	29.7 (8.6)	20.2 (17.1)
○ Visual				
ROCF recall (36)	21.9 (6.4)	22.3 (6.7)	6.9 (5.7)	0 (0)
<u>Working memory</u>				
Sum of backward and forward digit span	10 (0)	10 (0)	8.9 (2.1)	5.8 (3.2)
<u>Executive functions</u>				
Categorical Verbal fluency (2 minutes)	35.2 (9.9)	38.8 (2.1)	23.5 (8.5)	16 (2.2)
Litteral Verbal fluency (2 minutes)	23.3 (6.9)	19.5 (4.7)	19.5 (9.4)	7.7 (4)
TMT A	39.5 (12.4)	53.8 (21.6)	70.2 (25.3)	120.3 (67.3)
<u>Langage</u>				
Denomination (80)	80 (0)	80 (0)	76.7 (6.1)	73.8 (5.7)
<u>Visuo-constructive function</u>				
ROCF copy (36)	34.7 (1.8)	34.7 (1.9)	28.8 (12.5)	5 (12.2)
<u>Gestual praxis</u>				
Praxis battery (42)	41.7 (0.9)	42 (0)	40.5 (2.4)	33 (14.6)

Legend :Data are mean (SD)

FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; ROCF: Osterrieth complex figure; TMT: Trail Making Test.

- *Point méthodologique*

a) Utilisation de la substance grise (SG) du cervelet comme pseudo-région d'intérêt

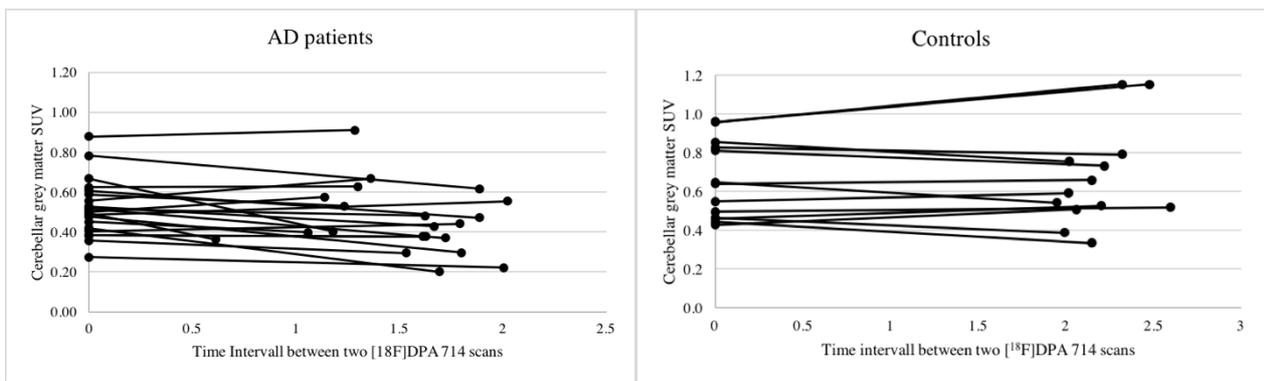
Nous avons vérifié :

-Qu'il n'existait pas de différence significative de fixation du [¹⁸F]-DPA-714 dans la substance grise du cervelet entre les sujets MA et les témoins, aussi bien pour le DPA-1 que pour le DPA-2 :

	Témoins	sujets MA	P (covariable âge et TSPO)
SUV de la SG du cervelet DPA1	0.62 (0.18)	0.52 (0.14)	0.18
SUV de la SG du cervelet DPA2	0.64 (0.21)	0.47 (0.18)	0.21

-Que la fixation du [¹⁸F]-DPA-714 restait stable dans le temps à la fois dans le groupe de malades (p=0.1) MA et dans le groupe des témoins (p=0.6), sans différence entre les groupes :

Supplemental Fig 1 : Individual [¹⁸F]-DPA-714 binding (SUV) in the cerebellar grey matter in AD patients (n=21) and in control subjects (n=13)



-Qu'il n'existait pas de corrélation entre la fixation [¹⁸F]DPA-714 dans la substance grise du cervelet et le score MMSE, l'âge, ou le génotypage ApoE :

	MMSE		Age	
	r	p	r	p
Sujets MA (n=21)				
SUV de la SG du cervelet DPA1	-0.18	0.9	0.07	0.7
SUV de la SG du cervelet DPA2	-0.26	0.3	0.36	0.11
% d'augmentation de la SUV de la SG du cervelet / an	-0.3	0.2	0.22	0.3
Témoins (n=13)				
SUV de la SG du cervelet DPA1	-0.4	0.16	0.31	0.29
SUV de la SG du cervelet DPA2	-0.32	0.28	-0.16	0.6
% d'augmentation de la SUV de la SG du cervelet / an	-0.12	0.96	-0.29	0.33

Sujets MA (n=21)	Pas d'allèle ApoE (n=8)	Au moins une allèle ApoE (n=13)	p (TSPO, CDR +/- delai)
SUV de la SG du cervelet DPA1	0.51 (0.2)	0.41 (0.1)	0.7
SUV de la SG du cervelet DPA2	0.52 (0.1)	0.42 (0.1)	0.36
% d'augmentation de la SUV de la SG du cervelet / an	2.1 (9)	1.8 (18)	0.28

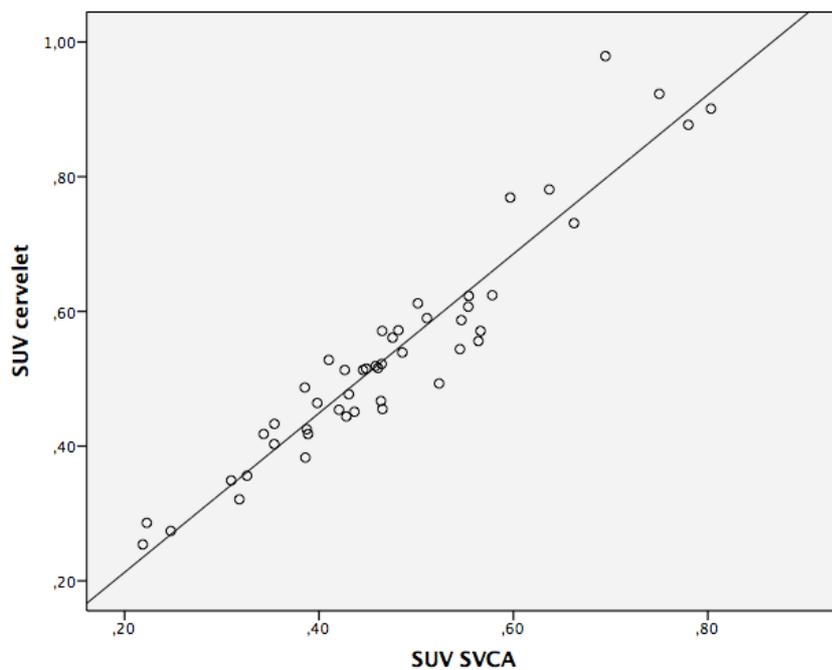
b) Quantification de la progression longitudinale de la fixation du [¹⁸F]-DPA-714.

La progression de la fixation du DPA dans le temps a été exprimée en pourcentage d'évolution annuel. Cette méthode implique que la progression du DPA est linéaire dans le temps, nous avons vérifié que nous obtenions les mêmes résultats en incluant le délai entre les deux examens TEP en covariable.

- c) Corrélation entre la SUV du cervelet et la SUV issu d'une autre méthode de quantification, méthode Superwise Cluster Analysis (SVCA).

Dans cette étude, il n'avait pas été possible d'obtenir un prélèvement artériel afin de quantifier nos données TEP avec une fonction d'entrée. De ce fait nous avons quantifié le signal TEP avec la technique semi quantitative du SUV_r , en utilisant la substance grise du cervelet comme pseudo-région de référence. Nous avons néanmoins souhaité nous assurer de la fiabilité de cette pseudo-région d'intérêt en la comparant à la région d'intérêt obtenue par une analyse de Superwise Cluster Analysis (SVCA) (García-Lorenzo *et al.*, 2017).

La substance grise du cervelet et la région de référence définie par la technique de Superwise Cluster Analysis montrait une corrélation forte entre les SUV de ces deux pseudo-régions de référence ($r= 0.95$, $p<0.001$ chez les $n=48$ sujets AD, voir le graphique ci dessous)



Légende: Corrélation entre le SUV de la substance grise du cervelet et la SUV obtenue en SVCA

- Analyse en volumes d'intérêt : Comparaison du DPA-1, DPA-2 et de l'évolution du DPA entre les sujets MA et les sujets témoins

Supplementary Table 5 : DPA-PET longitudinal study : DPA-1 and DPA-2 SUVR in anatomical regions between groups.

	Controls	All AD patients	Prodromal AD	Dementia AD
	N=13	N=21	N=15	N=6
DPA-1				
Global Cortical Index	1.19 (0.1)	1.37 (0.2)**	1.37 (0.1)**	1.38 (0.2)*
Frontal	1.18 (0.1)	1.34 (0.2)*	1.34 (0.2)*	1.35 (0.3)
Anterior Cingulate	1.23 (0.1)	1.34 (0.2)	1.36 (0.2)	1.28 (0.3)*
Medium Cingulate	1.27 (0.1)	1.40 (0.2)*	1.42 (0.2)*	1.35 (0.2)
Posterior Cingulate	1.25 (0.1)	1.45 (0.2)**	1.48 (0.2)**	1.37 (0.1)
Precuneus	1.15 (0.1)	1.35 (0.2)**	1.37 (0.2)**	1.31 (0.2)*
Parietal	1.16 (0.1)	1.40 (0.2)**	1.39 (0.2)**	1.42 (0.2)**
Temporal	1.09 (0.1)	1.24 (0.1)**	1.23 (0.1)**	1.27 (0.2)**
Occipital	1.17 (0.1)	1.30 (0.1)**	1.32 (0.1)**	1.27 (0.1)*
DPA-2				
Global Cortical Index	1.30 (0.2)	1.66 (0.3)**	1.72 (0.3)**	1.52 (0.2)
Frontal	1.35 (0.2)	1.67 (0.3)**	1.73 (0.3)*	1.51 (0.2)
Anterior Cingulate	1.43 (0.2)	1.62 (0.3)	1.72 (0.3)	1.38 (0.2)
Medium Cingulate	1.36 (0.2)	1.65 (0.4)*	1.76 (0.4)*	1.40 (0.3)
Posterior Cingulate	1.25 (0.2)	1.68 (0.4)**	1.77 (0.4)**	1.44 (0.2)
Precuneus	1.19 (0.2)	1.58 (0.3)**	1.66 (0.4)**	1.38 (0.2)
Parietal	1.26 (0.2)	1.71 (0.4)**	1.78 (0.4)**	1.56 (0.2)
Temporal	1.14 (0.2)	1.46 (0.3)**	1.47 (0.2)**	1.45 (0.4)*
Occipital	1.19 (0.2)	1.51 (0.3)**	1.54 (0.3)**	1.43 (0.3)

Legend :

Data are mean (SD)

*p<0.05, **p<0.01 compared to controls. *TSPO* genotype as covariate for DPA-1, *TSPO* genotype and time to baseline as covariate for DPA-2

- *Corrélations entre la progression de la fixation DPA dans le temps et le marqueurs d'évolution fonctionnelle, cognitive et marqueurs IRM : analyse en VOI et à l'échelle du voxel.*

Supplementary Table 6: DPA-PET longitudinal analysis: Correlations between DPA binding progression (annualized percentage) and functional, cognitive and MRI biomarker changes in the whole AD and prodromal AD patients.

A. Correlation with % of CDR-SOB change				
	All AD patients (n=21)		Prodromal AD patients (n=15)	
	r	p	r	p
GCI	0.56	0.007	0.64	0.013
Frontal	0.57	0.007	0.65	0.011
Anterior cingulate	0.54	0.01	0.59	0.021
Medium cingulate	0.47	0.024	0.60	0.019
Posterior cingulate	0.47	0.023	0.58	0.024
Precuneus	0.58	0.006	0.66	0.01
Parietal	0.61	0.004	0.66	0.01
Temporal	0.29	0.123	0.42	0.09
Posterior	0.41	0.045	0.57	0.026
B. Correlation with % of MMSE change				
	All AD patients (n=21)		Prodromal AD patients (n=15)	
	r	p	r	p
GCI	0.40	0.049	0.50	0.049
Frontal	0.43	0.039	0.57	0.028
Anterior cingulate	0.40	0.048	0.53	0.039
Medium cingulate	0.43	0.037	0.59	0.022
Posterior cingulate	0.34	0.08	0.34	0.14
Precuneus	0.42	0.04	0.47	0.064
Parietal	0.36	0.07	0.42	0.088
Temporal	0.19	0.22	0.18	0.287
Posterior	0.14	0.29	0.18	0.283
C. Correlation with % of left HV change				
	All AD patients (n=16)		Prodromal AD patients (n=13)	
	r	p	r	p
GCI	0.61	0.01	0.61	0.03
Frontal	0.60	0.02	0.54	0.05
Anterior cingulate	0.62	0.01	0.53	0.06
Medium cingulate	0.47	0.05	0.44	0.10
Posterior cingulate	0.55	0.03	0.55	0.05
Precuneus	0.63	0.01	0.61	0.032

Parietal	0.60	0.02	0.56	0.05
Temporal	0.38	0.10	0.67	0.02
Posterior	0.48	0.05	0.70	0.01

Legend: All correlations used age, *TSPO* genotype and initial MMSE score as covariates

4.6.5 Conclusion et perspectives

- Principaux résultats

Cette étude apporte des résultats supplémentaires quant aux relations temporelles entre l'activation microgliale mesurée en [¹⁸F]-DPA-714 et la progression clinique de la MA.

Dans la première partie prédictive de cette étude, nous avons confirmé les résultats de l'étude 2 sur une cohorte plus importante (n=52 sujets MA):

- (1) **Il existe une activation microgliale plus élevée dans le groupe MA** en comparaison aux témoins, plus particulièrement dans les régions temporo-pariétales. Les différences sont également plus significatives au stade prodromal, et les analyses de corrélation retrouvent aussi une corrélation positive avec le MMSE mais aussi avec VH gauche et le volume cortical global.
- (2) **Une fixation initiale élevée de DPA est associée à une évolution favorable après deux ans de suivi.** Dans cette étude 3, l'évolution clinique est analysée à la fois par un score cognitif (MMSE), mais aussi par un score fonctionnel (score CDR) et confirmé par un score d'imagerie (volume hippocampique). En appliquant une analyse en courbe ROC, l'index cortical global a une aire sous courbe élevée (0.805) pour distinguer les sujets ayant un déclin lent et ceux ayant un déclin rapide. Parmi les volumes d'intérêt étudiés, le cortex frontal et le cortex cingulaire antérieur ont les meilleurs scores prédictifs.

Dans un deuxième temps, nous avons analysé l'évolution longitudinale du TEP-DPA, chez les sujets ayant bénéficié d'un second examen TEP. **Nous avons mis en évidence une augmentation de la fixation DPA dans le temps, en comparaison aux témoins.** Elle est observée à la fois au stade prodromal (15.8%) et au stade de démence de la maladie (8.3%).

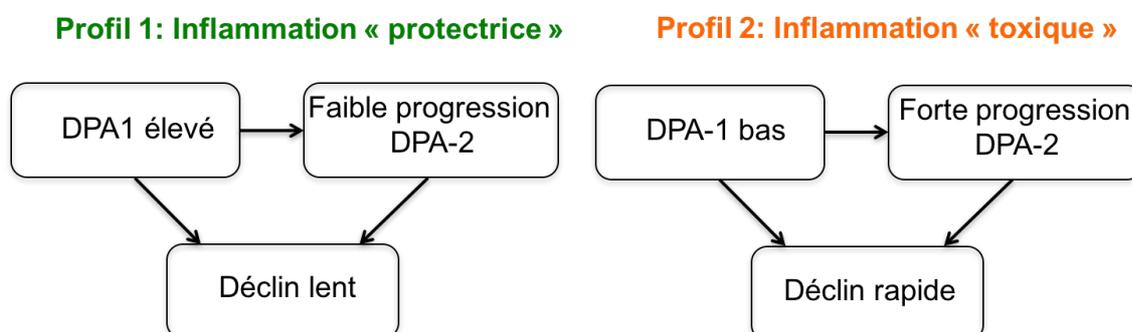
Cette augmentation de la fixation du DPA chez les sujets MA est hétérogène, et associée à une dégradation clinique (évolution des scores de MMSE, CDR SOB et VH) **chez les malades**, de manière indépendante au dépôt amyloïde initial. Il reste néanmoins difficile d'attribuer cet effet délétère à un stade précis de l'évolution de la maladie, débutant ou tardif, les effectifs dans les sous groupes des sujets au stade de démence étant faibles.

Nous avons finalement trouvé une corrélation négative entre la fixation initiale du DPA-1 et sa progression dans le temps :

- Les sujets MA ayant une fixation DPA-1 faible ont une progression importante de la fixation DPA dans le temps et une évolution clinique plus défavorable.
- Inversement, les sujets ayant une fixation DPA-1 initiale élevée ont un pourcentage d'augmentation du DPA dans le temps moins fort et une évolution clinique plus stable. Cette corrélation était indépendante de la charge amyloïde initiale que TEP-PiB.

Ces résultats mettent en évidence, comme dans l'étude 2 une **hétérogénéité** des valeurs de fixation du ligand TSPO. Au delà du modèle classique de neuroinflammation, où la microglie serait initialement protectrice puis deviendrait neurotoxique dans un second temps, nos données supposent plutôt **l'existence d'un modèle plus complexe avec des profils et topographies variés** d'activations microgliales chez les maladies.

Ces données nous permettent d'émettre l'hypothèse selon laquelle **il existerait deux profils dynamiques différents d'activation microgliale chez les patients MA, avec des conséquences différentes sur l'évolution clinique.**



- Principales limites

Cette étude 3 présente les mêmes limites que l'étude 2, comme le choix du cervelet comme pseudo région de référence. En l'absence de prélèvements artériels, nous n'avons pas pu vérifier la stabilité dans le temps de la quantification absolue de cette région. Dans cette étude, nous sommes néanmoins assurés de l'absence de différence de fixation du [¹⁸F]-DPA-714 du cervelet entre témoins et malades, et de l'absence de corrélation avec l'âge, le MMSE. Il n'y avait pas d'augmentation significative de la fixation du ligand au niveau du cervelet au cours du temps. Nous avons pu comparer la fixation du [¹⁸F]-DPA-714 dans le cervelet avec sa fixation dans la région de référence définie par la méthode SVCA; il en résulte une forte corrélation, confortant l'utilisation de cette méthode.

Comme dans l'étude 2, un génotypage du polymorphisme du gène TSPO a été réalisé, et les sujets LAB étaient également exclus de l'analyse. Le génotypage TSPO était systématiquement inclus comme covariable dans nos analyses.

Une des limites retrouvée dans cette étude est inhérente aux études longitudinales. Les sujets ayant un déclin cognitif sévère ne peuvent pas tolérer la réalisation d'un second examen TEP. De ce fait, dans l'étude longitudinale, le nombre de sujet au stade prodromal (n=15) était plus important que le nombre de sujet au stade de démence (n=6), chez qui la puissance significative n'était pas suffisante pour montrer de différences significatives.

- Cohérence externe

Les études longitudinales utilisant des ligand TEP TSPO sont détaillées dans le paragraphe 4.4.2. Seules trois études ont étudié l'évolution de l'activation microgliale. Elles utilisent des ligands de première et seconde génération et des méthodes de quantification différentes. Deux d'entre elles (Fan et al., 2015b; Fan et al., 2017) ont des limites importantes et sont difficiles à interpréter. Dans l'étude de Kreisler, un ligand de seconde génération [¹¹C]-PBR-28 est utilisé et quantifié en utilisant le cervelet comme pseudo-région de référence, comme dans nos études 2 et 3. Elle retrouve des résultats cohérents avec les nôtres.

- Perspectives

Les perspectives portées par cette étude 3 sont en partie communes à celle de l'étude 2.

Une **validation de la méthode de quantification**, avec des prélèvements artériels et la prise en compte de la fixation au compartiment endothélial est nécessaire.

Comme nous l'avons vu, le **ligand TSPO n'est pas spécifique de l'activation microgliale**. Le développement d'autres radioligands ciblant plus spécifiquement la microglie ainsi que la confrontation avec d'autres marqueurs de la neuroinflammation (sanguins ou dans le LCR) est indispensable pour mieux comprendre les mécanismes protecteurs en jeu chez les sujets MA évoluant lentement. Le récepteur TREM2 pourrait être un bon candidat pour développer un nouveau ligand TEP, en tant que gène de susceptibilité génétique augmentant le risque de développer une MA.

Des études ultérieures devront valider nos résultats et permettre de mieux comprendre la dynamique de l'activation microgliale au cours des différents stades de la MA. Ces études devront intégrer tant que possible un nombre plus important de **sujets au stade de démence**, sous groupe de sujets sous représenté dans l'étude longitudinale. De même, le **suiti des sujets asymptomatiques avec charge amyloïde pathologique** est indispensable; les sujets ayant l'activation microgliale la plus importante vont-ils présenter une maladie moins agressive et/ou plus tardive? L'étude de l'activation microgliale de **sujets porteurs d'une anomalie génétique** (mutation autosomique dominante ou facteur de susceptibilité) les prédisposant à développer une MA serait d'un grand apport dans la compréhension de la dynamique de l'activation microgliale. Finalement, il serait utile d'étudier les liens entre TREM2 et l'activation microgliale, soit en identifiant des sujets porteurs d'une mutation TREM2 ou par le dosage de sa fraction soluble dans le LCR.

L'activation microgliale est corrélée à la charge amyloïde chez les sujets MA, laissant suggérer un mécanisme d'interaction entre l'activation microgliale protectrice et les dépôts protéiques amyloïdes. L'activation microgliale n'étant pas spécifique de la MA, et il serait très utile d'étudier **d'autres pathologies dégénératives**, dites protéinopathies, pour mieux comprendre les interactions entre la microglie et l'accumulation anormale d'autres protéines. Finalement, une

grande partie des pathologies dégénérative se caractérise par l'existence de plus d'une seule lésion élémentaire; quelle est la répercussion au niveau microglial de l'existence de **copathologies** sur le plan neuropathologique? La microglie a t'elle dans ces cas une réactivité accrue?

Les résultats de l'étude 3 supposent l'existence de **sous types microgliaux**, ayant des profils d'activation différents. Cette hypothèse est sous tendue par les données de la littérature (Hansen *et al.*, 2018) qui décrivent des cellules microgliales avec des profils transcriptionnels différents, responsables d'états d'activation distincts. Ces différents profils d'activation sous entendent que les patients bénéficieraient de thérapeutiques ciblant différemment les réponses inflammatoires et immunitaires. Il existe une **enjeu thérapeutique** à mieux identifier ces sous groupes de patients, chez qui l'activation microgliale semble neuroprotectrice ou neurotoxique.

Conclusions et Perspectives

Ce travail de thèse avait pour objectif d'étudier des facteurs modulateurs de la maladie d'Alzheimer pouvant rendre compte de la grande hétérogénéité clinique et pronostique observés chez les patients malades.

Deux principaux facteurs ont été étudiés sur une population de sujets MA et de témoins définis par des critères clinico-biologiques stricts : l'âge et l'activation microgliale.

Dans la première étude, en mesurant l'ouverture des sillons corticaux en IRM des sujets MA jeunes et MA tardifs, nous avons montré que l'ouverture des sillons corticaux temporo-pariétaux est un meilleur marqueur diagnostique que la mesure du volume hippocampique chez les sujets malades de moins de 65 ans.

L'âge de survenue de la MA est un facteur modulateur de l'expression clinique mais également de l'expression morphologique de la maladie au niveau des sillons corticaux. Les outils diagnostiques utilisés pour l'analyse de la morphologie du cortex ou du volume hippocampique ont des performances différentes en fonction de l'âge des sujets.

Dans la seconde et la troisième étude, l'activation microgliale a été mesurée en imagerie TEP grâce au ligand de seconde génération [¹⁸F]-DPA-714. Une cohorte de sujets MA et témoins, définis sur des critères clinico-biologiques stricts ont été analysés, transversalement puis longitudinalement.

Nous avons montré que la fixation du ligand [¹⁸F]-DPA-714 était plus importante chez les sujets MA en comparaison aux témoins, dès les stades prodromaux de la maladie. Cette fixation, considérée comme le reflet de l'activation microgliale est associée à un meilleur pronostic fonctionnel chez les sujets MA.

Ces résultats sont confirmés par l'étude d'une cohorte de plus grande taille dans l'étude 3. Dans cette étude, l'activation microgliale était associée à un meilleur pronostic fonctionnel (stabilité du score CDR), mais aussi cognitif (perte moindre du score MMSE) et radiologique (moindre perte du volume hippocampique en deux ans). Le suivi longitudinal de ces sujets montrait une augmentation de l'activation microgliale dans le temps chez les malades alors qu'elle restait stable chez les témoins. Chez les malades, les pourcentages d'augmentation du DPA dans le temps étaient très hétérogènes et associés à un moins bon pronostic cognitif, fonctionnel et radiologique.

Finalement, nos résultats suggèraient l'existence de profils distincts d'activation microgliale chez les malades : les sujets ayant une fixation DPA initiale élevée étaient ceux chez qui l'augmentation dans le temps du DPA était stable, et dont le pronostic était le meilleur.

Les perspectives soulevées par ces travaux sont potentiellement nombreuses. Il semble primordial de mieux comprendre la physiopathologie des effets de l'âge et de l'activation microgliale car ces facteurs influencent l'expression de la maladie, mais aussi son pronostic.

L'âge des sujets MA module l'expression de la maladie au niveau cortical notamment chez les sujets jeunes qui présentent une atteinte prédominante au niveau du cortex temporo-parietal, dès les stades précoces. Les mécanismes responsables du tropisme cortical de la MA observé au sein de ce sous-groupe sont encore mal élucidés. Il pourrait être en partie expliqué par une vulnérabilité corticale aux DNF, éventuellement régie par des facteurs génétiques. L'agressivité de l'atteinte de la MA chez les sujets jeunes pourrait également être expliquée par l'inefficacité de l'activation microgliale. Bien que nous n'ayons pas mis en évidence dans les études 2 et 3 de lien entre activation microgliale et âge, cette association est observée dans d'autres études et mériterait d'être plus largement explorée.

L'activation microgliale est un phénomène complexe. L'hétérogénéité du signal TEP et les profils évolutifs qui y sont associés soulèvent plusieurs hypothèses. Elle pourrait être le fruit d'une hétérogénéité génétique de la microglie. Dans une étude récente, les sujets porteurs du gène ILRAP1, responsable d'une diminution de l'activation microgliale, présentent un profil évolutif plus sévère (Ramanan *et al.*, 2015). De même, la microglie présente au cours de la MA différents profils transcriptionnels responsables d'états d'activation distincts, allant de la neuroprotection à la neurotoxicité (Hansen *et al.*, 2018). L'hétérogénéité de l'activation microgliale pourrait aussi être influencée par des facteurs environnementaux comme le microbiote (Sherwin *et al.*, 2017; Thion *et al.*, 2018). Une meilleure identification et compréhension des sous-types de profils microgliaux est nécessaire, en particulier en vue du développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Ce travail a des répercussions importantes pour la conception de protocoles thérapeutiques ultérieurs : les sujets jeunes devront faire l'objet d'une analyse distincte, avec des moyens d'évaluation intégrant l'analyse du cortex ; à l'inverse, un critère radiologique d'efficacité ciblant uniquement sur le cortex semble insuffisant chez les sujets les plus âgés au stade prodromal. De même, il sera nécessaire d'évaluer l'état d'activation microgliale des malades. L'identification des sous-types de profils microgliaux en jeu aux différents stades de la maladie chez un individu est indispensable afin de proposer aux patients la stratégie thérapeutique la plus adaptée à leur profil neuroinflammatoire.

Au final, l'âge et l'activation microgliale sont des facteurs modulant l'expression et la trajectoire évolutive de la maladie d'Alzheimer et ouvrent des pistes de recherche fondamentale et thérapeutique innovantes.

Bibliographie

- Abellan van Kan G, Rolland Y, Nourhashémi F, Coley N, Andrieu S, Vellas B. Cardiovascular disease risk factors and progression of Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2009; 27: 240–246.
- Abraham R, Moskvina V, Sims R, Hollingworth P, Morgan A, Georgieva L, et al. A genome-wide association study for late-onset Alzheimer's disease using DNA pooling. *BMC Med. Genomics* 2008; 1: 44.
- ADAPT Research Group, Martin BK, Szekely C, Brandt J, Piantadosi S, Breitner JCS, et al. Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch. Neurol.* 2008; 65: 896–905.
- Aguzzi A, Barres BA, Bennett ML. Microglia: scapegoat, saboteur, or something else? *Science* 2013; 339: 156–161.
- Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2000; 21: 383–421.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 270–279.
- Alexander GE, Furey ML, Grady CL, Pietrini P, Brady DR, Mentis MJ, et al. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Am. J. Psychiatry* 1997; 154: 165–172.
- Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130: 2636–2645.
- Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo J-M, Le Carret N, Helmer C, Letenneur L, et al. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain* 2005; 128: 1093–1101.
- Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann. Neurol.* 2008; 64: 492–498.
- Amieva H, Mokri H, Le Goff M, Meillon C, Jacqmin-Gadda H, Foubert-Samier A, et al. Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain* 2014; 137: 1167–1175.

Anderson AN, Pavese N, Edison P, Tai YF, Hammers A, Gerhard A, et al. A systematic comparison of kinetic modelling methods generating parametric maps for [(11)C]-(R)-PK11195. *NeuroImage* 2007; 36: 28–37.

Ando K, Brion J-P, Stygelbout V, Suain V, Authelet M, Dedecker R, et al. Clathrin adaptor CALM/PICALM is associated with neurofibrillary tangles and is cleaved in Alzheimer's brains. *Acta Neuropathol.* 2013; 125: 861–878.

Andreasen N, Minthon L, Clarberg A, Davidsson P, Gottfries J, Vanmechelen E, et al. Sensitivity, specificity, and stability of CSF-tau in AD in a community-based patient sample. *Neurology* 1999; 53: 1488–1494.

Arlicot N, Petit E, Katsifis A, Toutain J, Divoux D, Bodard S, et al. Detection and quantification of remote microglial activation in rodent models of focal ischaemia using the TSPO radioligand CLINDE. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2010; 37: 2371–2380.

Arlicot N, Vercouillie J, Ribeiro M-J, Tauber C, Venel Y, Baulieu J-L, et al. Initial evaluation in healthy humans of [18F]DPA-714, a potential PET biomarker for neuroinflammation. *Nucl. Med. Biol.* 2012; 39: 570–578.

Arnold T, Betsholtz C. The importance of microglia in the development of the vasculature in the central nervous system. *Vasc. Cell* 2013; 5: 4.

Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, Wilson RS, Bennett DA, Schneider JA. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 320–327.

Asselineau D, Benlhassan K, Arosio B, Mari D, Ferri E, Casati M, et al. Interleukin-10 Production in Response to Amyloid- β Differs between Slow and Fast Decliners in Patients with Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis. JAD* 2015; 46: 837–842.

Atchison TB, Bradshaw M, Massman PJ. Investigation of profile difference between Alzheimer's disease patients declining at different rates: examination of baseline neuropsychological data. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2004; 19: 1007–1015.

Awad M, Gavish M. Peripheral-type benzodiazepine receptors in human cerebral cortex, kidney, and colon. *Life Sci.* 1991; 49: 1155–1161.

Baker E, Iqbal E, Johnston C, Broadbent M, Shetty H, Stewart R, et al. Trajectories of dementia-related cognitive decline in a large mental health records derived patient cohort. *PloS One* 2017; 12: e0178562.

Bakkour A, Morris JC, Dickerson BC. The cortical signature of prodromal AD: regional thinning predicts mild AD dementia. *Neurology* 2009; 72: 1048–1055.

Balasa M, Gelpi E, Antonell A, Rey MJ, Sánchez-Valle R, Molinuevo JL, et al. Clinical features and APOE genotype of pathologically proven early-onset Alzheimer disease. *Neurology* 2011; 76: 1720–1725.

- Bales KR, Verina T, Dodel RC, Du Y, Altstiel L, Bender M, et al. Lack of apolipoprotein E dramatically reduces amyloid beta-peptide deposition. *Nat. Genet.* 1997; 17: 263–264.
- Banati RB, Egensperger R, Maassen A, Hager G, Kreutzberg GW, Graeber MB. Mitochondria in activated microglia in vitro. *J. Neurocytol.* 2004; 33: 535–541.
- Barbe C, Morrone I, Novella JL, Dramé M, Wolak-Thierry A, Aquino J-P, et al. Predictive Factors of Rapid Cognitive Decline in Patients with Alzheimer Disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra* 2016; 6: 549–558.
- Bard F, Cannon C, Barbour R, Burke RL, Games D, Grajeda H, et al. Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat. Med.* 2000; 6: 916–919.
- Barker DJP. The developmental origins of well-being. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2004; 359: 1359–1366.
- Barocco F, Spallazzi M, Concari L, Gardini S, Pelosi A, Caffarra P. The Progression of Alzheimer’s Disease: Are Fast Decliners Really Fast? A Four-Year Follow-Up. *J. Alzheimers Dis. JAD* 2017; 57: 775–786.
- Bhargava D, Weiner MF, Hynan LS, Diaz-Arrastia R, Lipton AM. Vascular disease and risk factors, rate of progression, and survival in Alzheimer’s disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2006; 19: 78–82.
- Bian H, Van Swieten JC, Leight S, Massimo L, Wood E, Forman M, et al. CSF biomarkers in frontotemporal lobar degeneration with known pathology. *Neurology* 2008; 70: 1827–1835.
- Bird TD, Koerker RM, Leaird BJ, Vlcek BW, Thorning DR. Lipomembranous polycystic osteodysplasia (brain, bone, and fat disease): a genetic cause of presenile dementia. *Neurology* 1983; 33: 81–86.
- Blacker D, Haines JL, Rodes L, Terwedow H, Go RC, Harrell LE, et al. ApoE-4 and age at onset of Alzheimer’s disease: the NIMH genetics initiative. *Neurology* 1997; 48: 139–147.
- Blennerhassett R, Lillo P, Halliday GM, Hodges JR, Kril JJ. Distribution of pathology in frontal variant Alzheimer’s disease. *J. Alzheimers Dis. JAD* 2014; 39: 63–70.
- Blennow K, Dubois B, Fagan AM, Lewczuk P, de Leon MJ, Hampel H. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 58–69.
- Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer’s disease. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 605–613.
- Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H, Fukumoto H, Blennow K, Hyman BT, et al. Rapid progression from mild cognitive impairment to Alzheimer’s disease in subjects with elevated levels

of tau in cerebrospinal fluid and the APOE epsilon4/epsilon4 genotype. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2009; 27: 458–464.

Bobinski M, de Leon MJ, Wegiel J, Desanti S, Convit A, Saint Louis LA, et al. The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2000; 95: 721–725.

Bookstein FL. 'Voxel-based morphometry' should not be used with imperfectly registered images. *NeuroImage* 2001; 14: 1454–1462.

Boutin H, Chauveau F, Thominaux C, Grégoire M-C, James ML, Trebossen R, et al. 11C-DPA-713: a novel peripheral benzodiazepine receptor PET ligand for in vivo imaging of neuroinflammation. *J. Nucl. Med.* 2007; 48: 573–581.

Boyle PA, Yang J, Yu L, Leurgans SE, Capuano AW, Schneider JA, et al. Varied effects of age-related neuropathologies on the trajectory of late life cognitive decline. *Brain* 2017; 140: 804–812.

Boyle PA, Yu L, Nag S, Leurgans S, Wilson RS, Bennett DA, et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons. *Neurology* 2015; 85: 1930–1936.

Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991; 82: 239–259.

Braak H, Braak E, Bohl J. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Eur. Neurol.* 1993; 33: 403–408.

Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the Pathologic Process in Alzheimer Disease: Age Categories From 1 to 100 Years. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2011; 70: 960–969.

Brenowitz WD, Hubbard RA, Keene CD, Hawes SE, Longstreth WT, Woltjer RL, et al. Mixed neuropathologies and estimated rates of clinical progression in a large autopsy sample. *Alzheimers Dement.* 2017a; 13: 654–662.

Brenowitz WD, Hubbard RA, Keene CD, Hawes SE, Longstreth WT, Woltjer RL, et al. Mixed neuropathologies and associations with domain-specific cognitive decline. *Neurology* 2017b

Buccione I, Perri R, Carlesimo GA, Fadda L, Serra L, Scalmana S, et al. Cognitive and behavioural predictors of progression rates in Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14: 440–446.

Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, Zinkowski R, Alafuzoff I, Teipel SJ, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain* 2006; 129: 3035–3041.

Burack MA, Hartlein J, Flores HP, Taylor-Reinwald L, Perlmutter JS, Cairns NJ. In vivo amyloid imaging in autopsy-confirmed Parkinson disease with dementia. *Neurology* 2010; 74: 77–84.

Cachia A, Paillère-Martinot M-L, Galinowski A, Januel D, de Beaurepaire R, Bellivier F, et al.

Cortical folding abnormalities in schizophrenia patients with resistant auditory hallucinations. *NeuroImage* 2008; 39: 927–935.

Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, Gunn RN, Myers R, Turkheimer FE, et al. In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet Lond. Engl.* 2001; 358: 461–467.

Cai K, Xu H, Guan H, Zhu W, Jiang J, Cui Y, et al. Identification of Early-Stage Alzheimer's Disease Using Sulcal Morphology and Other Common Neuroimaging Indices. *PloS One* 2017; 12: e0170875.

Capitani E, Francescani A, Spinnler H. Are hallucinations and extrapyramidal signs associated with a steeper cognitive decline in degenerative dementia patients? *Neurol. Sci.* 2007; 28: 245–250.

Castano EM, Prelli F, Wisniewski T, Golabek A, Kumar RA, Soto C, et al. Fibrillogenesis in Alzheimer's disease of amyloid beta peptides and apolipoprotein E. *Biochem. J.* 1995; 306 (Pt 2): 599–604.

Castellano JM, Kim J, Stewart FR, Jiang H, DeMattos RB, Patterson BW, et al. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3: 89ra57.

Chakrabarty P, Ceballos-Diaz C, Beccard A, Janus C, Dickson D, Golde TE, et al. IFN-gamma promotes complement expression and attenuates amyloid plaque deposition in amyloid beta precursor protein transgenic mice. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* 2010; 184: 5333–5343.

Chakrabarty P, Li A, Ceballos-Diaz C, Eddy JA, Funk CC, Moore B, et al. IL-10 alters immunoproteostasis in APP mice, increasing plaque burden and worsening cognitive behavior. *Neuron* 2015; 85: 519–533.

Chang KJ, Hong CH, Lee KS, Kang DR, Lee JD, Choi SH, et al. Mortality Risk after Diagnosis of Early-Onset Alzheimer's Disease versus Late-Onset Alzheimer's Disease: A Propensity Score Matching Analysis. *J. Alzheimers Dis. JAD* 2017; 56: 1341–1348.

Chang L, Douet V, Bloss C, Lee K, Pritchett A, Jernigan TL, et al. Gray matter maturation and cognition in children with different APOE ϵ genotypes. *Neurology* 2016; 87: 585–594.

Chauveau F, Boutin H, Van Camp N, Dollé F, Tavitian B. Nuclear imaging of neuroinflammation: a comprehensive review of [¹¹C]PK11195 challengers. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2008; 35: 2304–2319.

Chauveau F, Van Camp N, Dollé F, Kuhnast B, Hinnen F, Damont A, et al. Comparative evaluation of the translocator protein radioligands 11C-DPA-713, 18F-DPA-714, and 11C-PK11195 in a rat model of acute neuroinflammation. *J. Nucl. Med.* 2009; 50: 468–476.

Chételat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron J-C. Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology* 2003; 60: 1374–1377.

Chételat G, Landeau B, Eustache F, Mézenge F, Viader F, de la Sayette V, et al. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *NeuroImage* 2005; 27: 934–946.

Cho H, Jeon S, Kang SJ, Lee J-M, Lee J-H, Kim GH, et al. Longitudinal changes of cortical thickness in early- versus late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2013; 34: 1921.e9-1921.e15.

Choi J, Ifuku M, Noda M, Guilarte TR. Translocator protein (18 kDa)/peripheral benzodiazepine receptor specific ligands induce microglia functions consistent with an activated state. *Glia* 2011; 59: 219–230.

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: 676–681.

Chupin M, Gérardin E, Cuingnet R, Boutet C, Lemieux L, Lehericy S, et al. Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. *Hippocampus* 2009; 19: 579–587.

Clark CM, Xie S, Chittams J, Ewbank D, Peskind E, Galasko D, et al. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid: how well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses? *Arch. Neurol.* 2003; 60: 1696–1702.

Colliot O, Chételat G, Chupin M, Desgranges B, Magnin B, Benali H, et al. Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology* 2008; 248: 194–201.

Colonna M, Wang Y. TREM2 variants: new keys to decipher Alzheimer disease pathogenesis. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016; 17: 201–207.

Condello C, Yuan P, Schain A, Grutzendler J. Microglia constitute a barrier that prevents neurotoxic protofibrillar A β 42 hotspots around plaques. *Nat. Commun.* 2015; 6: 6176.

Connor DJ, Sabbagh MN. Administration and Scoring Variance on the ADAS-Cog. *J. Alzheimers Dis. JAD* 2008; 15: 461–464.

Coon KD, Myers AJ, Craig DW, Webster JA, Pearson JV, Lince DH, et al. A high-density whole-genome association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease. *J. Clin. Psychiatry* 2007; 68: 613–618.

Correspondance NEJM. *TREM2* and Neurodegenerative Disease. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1564–1570.

Cosenza-Nashat M, Zhao M-L, Suh H-S, Morgan J, Natividad R, Morgello S, et al. Expression of the translocator protein of 18 kDa by microglia, macrophages and astrocytes based on immunohistochemical localization in abnormal human brain. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2009; 35: 306–328.

- Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, Murray M, Snowden JS, van der Flier WM, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement* 2017; 13: 870–884.
- Cunningham CL, Martínez-Cerdeño V, Noctor SC. Microglia regulate the number of neural precursor cells in the developing cerebral cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2013; 33: 4216–4233.
- Daria A, Colombo A, Llovera G, Hampel H, Willem M, Liesz A, et al. Young microglia restore amyloid plaque clearance of aged microglia. *EMBO J.* 2017; 36: 583–603.
- Davalos D, Grutzendler J, Yang G, Kim JV, Zuo Y, Jung S, et al. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo. *Nat. Neurosci.* 2005; 8: 752–758.
- Davies DS, Ma J, Jegathees T, Goldsbury C. Microglia show altered morphology and reduced arborization in human brain during aging and Alzheimer’s disease. *Brain Pathol. Zurich Switz.* 2016
- De Meyer G, Shapiro F, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Engelborghs S, De Deyn PP, et al. Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Arch. Neurol.* 2010; 67: 949–956.
- De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H, Convit A, Tarshish CY, Roche A, et al. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol. Aging* 2001; 22: 529–539.
- Dean DC 3rd, Jerskey BA, Chen K, Protas H, Thiyyagura P, Roontiva A, et al. Brain Differences in Infants at Differential Genetic Risk for Late-Onset Alzheimer Disease: A Cross-sectional Imaging Study. *JAMA Neurol.* 2014; 71: 11–22.
- DeCarli C, Frisoni GB, Clark CM, Harvey D, Grundman M, Petersen RC, et al. Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 108–115.
- Desgranges B, Baron JC, de la Sayette V, Petit-Taboué MC, Benali K, Landeau B, et al. The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer’s disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain* 1998; 121 (Pt 4): 611–631.
- Doody RS, Massman P, Dunn JK. A method for estimating progression rates in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 449–454.
- Drzezga A, Grimmer T, Henriksen G, Stangier I, Perneczky R, Diehl-Schmid J, et al. Imaging of amyloid plaques and cerebral glucose metabolism in semantic dementia and Alzheimer’s disease. *NeuroImage* 2008; 39: 619–633.
- Dubois B, Chupin M, Hampel H, Lista S, Cavedo E, Croisile B, et al. Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement.* 2015; 11: 1041–1049.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 1118–1127.

Dumont C, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Cantet C, Ousset PJ, Vellas B. [Rapid loss of the Mini Mental State Examination: REAL.FR study]. *Rev. Med. Interne* 2003; 24 Suppl 3: 345s–350s.

Dumont C, Voisin T, Nourhashemi F, Andrieu S, Koning M, Vellas B. Predictive factors for rapid loss on the mini-mental state examination in Alzheimer's disease. *J. Nutr. Health Aging* 2005; 9: 163–167.

Dupont A-C, Largeau B, Santiago Ribeiro MJ, Guilloteau D, Tronel C, Arlicot N. Translocator Protein-18 kDa (TSPO) Positron Emission Tomography (PET) Imaging and Its Clinical Impact in Neurodegenerative Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18

Edison P, Archer HA, Gerhard A, Hinz R, Pavese N, Turkheimer FE, et al. Microglia, amyloid, and cognition in Alzheimer's disease: An [11C](R)PK11195-PET and [11C]PIB-PET study. *Neurobiol. Dis.* 2008; 32: 412–419.

Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nat. Immunol.* 2017; 18: 123–131.

Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006; 129: 2856–2866.

Eriksson H, Fereshtehnejad S-M, Falahati F, Farahmand B, Religa D, Eriksdotter M. Differences in Routine Clinical Practice between Early and Late Onset Alzheimer's Disease: Data from the Swedish Dementia Registry (SveDem). *J. Alzheimers Dis. JAD* 2014; 41: 411–419.

Fan Z, Aman Y, Ahmed I, Chetelat G, Landeau B, Ray Chaudhuri K, et al. Influence of microglial activation on neuronal function in Alzheimer's and Parkinson's disease dementia. *Alzheimers Dement.* 2015; 11: 608–621.e7.

Fan Z, Calsolaro V, Atkinson RA, Femminella GD, Waldman A, Buckley C, et al. Flutriciclamide (18F-GE180) PET: First-in-Human PET Study of Novel Third-Generation In Vivo Marker of Human Translocator Protein. *J. Nucl. Med.* 2016; 57: 1753–1759.

Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, 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: 1349–1356.

Femminella GD, Ninan S, Atkinson R, Fan Z, Brooks DJ, Edison P. Does Microglial Activation Influence Hippocampal Volume and Neuronal Function in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia? *J. Alzheimers Dis. JAD* 2016; 51: 1275–1289.

Feng L, Jensen P, Thomsen G, Dyssegaard A, Svarer C, Knudsen LV, et al. The Variability of Translocator Protein Signal in Brain and Blood of Genotyped Healthy Humans Using In Vivo

(123)I-CLINDE SPECT Imaging: A Test-Retest Study. *J. Nucl. Med.* 2017; 58: 989–995.

Flanary BE, Sammons NW, Nguyen C, Walker D, Streit WJ. Evidence that aging and amyloid promote microglial cell senescence. *Rejuvenation Res.* 2007; 10: 61–74.

Flanary BE, Streit WJ. Progressive telomere shortening occurs in cultured rat microglia, but not astrocytes. *Glia* 2004; 45: 75–88.

van der Flier WM, Pijnenburg YA, Fox NC, Scheltens P. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE ϵ 4 allele. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 280–288.

Floden AM, Combs CK. Microglia demonstrate age-dependent interaction with amyloid- β fibrils. *J. Alzheimers Dis. JAD* 2011; 25: 279–293.

Földi M, Gellért A, Kozma M, Poberai M, Zoltán OT, Csanda E. New contributions to the anatomical connections of the brain and the lymphatic system. *Acta Anat. (Basel)* 1966; 64: 498–505.

Fookes CJR, Pham TQ, Mattner F, Greguric I, Loc'h C, Liu X, et al. Synthesis and biological evaluation of substituted [18F]imidazo[1,2-a]pyridines and [18F]pyrazolo[1,5-a]pyrimidines for the study of the peripheral benzodiazepine receptor using positron emission tomography. *J. Med. Chem.* 2008; 51: 3700–3712.

Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130: 2616–2635.

Franco-Marina F, García-González JJ, Wagner-Echeagaray F, Gallo J, Ugalde O, Sánchez-García S, et al. The Mini-mental State Examination revisited: ceiling and floor effects after score adjustment for educational level in an aging Mexican population. *Int. Psychogeriatr.* 2010; 22: 72–81.

Friedman BA, Srinivasan K, Ayalon G, Meilandt WJ, Lin H, Huntley MA, et al. Diverse Brain Myeloid Expression Profiles Reveal Distinct Microglial Activation States and Aspects of Alzheimer's Disease Not Evident in Mouse Models. *Cell Rep.* 2018; 22: 832–847.

Frisoni GB, Pievani M, Testa C, Sabattoli F, Bresciani L, Bonetti M, et al. The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130: 720–730.

Frisoni GB, Testa C, Sabattoli F, Beltramello A, Soininen H, Laakso MP. Structural correlates of early and late onset Alzheimer's disease: voxel based morphometric study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 112–114.

García-Lorenzo D, Lavisse S, Leroy C, Wimberley C, Bodini B, Remy P, et al. Validation of an automatic reference region extraction for the quantification of [(18)F]DPA-714 in dynamic brain PET studies. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017: 271678X17692599.

Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch. Gen. Psychiatry* 2006; 63: 168–174.

Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science* 2010; 330: 841–845.

Golla SSV, Boellaard R, Oikonen V, Hoffmann A, van Berckel BNM, Windhorst AD, et al. Parametric Binding Images of the TSPO Ligand 18F-DPA-714. *J. Nucl. Med.* 2016; 57: 1543–1547.

Gordon BA, Friedrichsen K, Brier M, Blazey T, Su Y, Christensen J, et al. The relationship between cerebrospinal fluid markers of Alzheimer pathology and positron emission tomography tau imaging. *Brain* 2016; 139: 2249–2260.

Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 335–346.

Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76: 1006–1014.

Grabert K, Michael T, Karavolos MH, Clohisey S, Baillie JK, Stevens MP, et al. Microglial brain region-dependent diversity and selective regional sensitivities to aging. *Nat. Neurosci.* 2016; 19: 504–516.

Grehan S, Tse E, Taylor JM. Two distal downstream enhancers direct expression of the human apolipoprotein E gene to astrocytes in the brain. *J. Neurosci.* 2001; 21: 812–822.

Griciuc A, Serrano-Pozo A, Parrado AR, Lesinski AN, Asselin CN, Mullin K, et al. Alzheimer's disease risk gene CD33 inhibits microglial uptake of amyloid beta. *Neuron* 2013; 78: 631–643.

Groom GN, Junck L, Foster NL, Frey KA, Kuhl DE. PET of peripheral benzodiazepine binding sites in the microgliosis of Alzheimer's disease. *J. Nucl. Med.* 1995; 36: 2207–2210.

Grossman M, Farmer J, Leight S, Work M, Moore P, Van Deerlin V, et al. Cerebrospinal fluid profile in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 2005; 57: 721–729.

Guerreiro R, Hardy J. Genetics of Alzheimer's disease. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* 2014; 11: 732–737.

Guo Q, Colasanti A, Owen DR, Onega M, Kamalakaran A, Bennacef I, et al. Quantification of the specific translocator protein signal of 18F-PBR111 in healthy humans: a genetic polymorphism effect on in vivo binding. *J. Nucl. Med.* 2013; 54: 1915–1923.

de Haas AH, Boddeke HWGM, Biber K. Region-specific expression of immunoregulatory proteins on microglia in the healthy CNS. *Glia* 2008; 56: 888–894.

- Hämäläinen A, Tervo S, Grau-Olivares M, Niskanen E, Pennanen C, Huuskonen J, et al. Voxel-based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment. *NeuroImage* 2007; 37: 1122–1131.
- Hamelin L, Lagarde J, Dorothée G, Leroy C, Labit M, Comley RA, et al. Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using 18F-DPA-714 PET imaging. *Brain* 2016; 139: 1252–1264.
- Hanisch U-K. Functional diversity of microglia - how heterogeneous are they to begin with? *Front. Cell. Neurosci.* 2013; 7: 65.
- Hannestad J, DellaGioia N, Gallezot J-D, Lim K, Nabulsi N, Esterlis I, et al. The neuroinflammation marker translocator protein is not elevated in individuals with mild-to-moderate depression: a [¹¹C]PBR28 PET study. *Brain. Behav. Immun.* 2013; 33: 131–138.
- Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. *J. Cell Biol.* 2018; 217: 459–472.
- Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 228–234.
- Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297: 353–356.
- Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, et al. Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *PICALM* associated with Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* 2009; 41: 1088–1093.
- Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74: 1206–1209.
- Hefendehl JK, Neher JJ, Sühs RB, Kohsaka S, Skodras A, Jucker M. Homeostatic and injury-induced microglia behavior in the aging brain. *Aging Cell* 2014; 13: 60–69.
- Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 388–405.
- Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14: 463–477.
- Heneka MT, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, Hanke A, Dewachter I, Kuiperi C, et al. Acute treatment with the PPAR γ agonist pioglitazone and ibuprofen reduces glial inflammation and A β 1-42 levels in APPV717I transgenic mice. *Brain* 2005; 128: 1442–1453.
- Henjum K, Almdahl IS, Årskog V, Minthon L, Hansson O, Fladby T, et al. Cerebrospinal fluid soluble TREM2 in aging and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2016; 8: 17.

Herholz K, Nordberg A, Salmon E, Perani D, Kessler J, Mielke R, et al. Impairment of neocortical metabolism predicts progression in Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1999; 10: 494–504.

Heslegrave A, Heywood W, Paterson R, Magdalinou N, Svensson J, Johansson P, et al. Increased cerebrospinal fluid soluble TREM2 concentration in Alzheimer's disease [Internet]. *Mol. Neurodegener.* 2016

Hickman SE, Allison EK, El Khoury J. Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice. *J. Neurosci.* 2008; 28: 8354–8360.

Higuchi M, Tashiro M, Arai H, Okamura N, Hara S, Higuchi S, et al. Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. *Exp. Neurol.* 2000; 162: 247–256.

Ho GJ, Hansen LA, Alford MF, Foster K, Salmon DP, Galasko D, et al. Age at onset is associated with disease severity in Lewy body variant and Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2002; 13: 1825–1828.

Hollingworth P, Harold D, Sims R, Gerrish A, Lambert J-C, Carrasquillo MM, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* 2011; 43: 429–435.

Holtzman DM, Herz J, Bu G. Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012; 2: a006312.

Hui JS, Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, Gilley DW, Evans DA. Rate of cognitive decline and mortality in Alzheimer's disease. *Neurology* 2003; 61: 1356–1361.

Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, Schoonderwaldt HC, Riemenschneider M, De Deyn PP, et al. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 1999; 52: 1555–1562.

Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998; 393: 702–705.

Ikawa M, Lohith TG, Shrestha S, Telu S, Zoghbi SS, Castellano S, et al. 11C-ER176, a Radioligand for 18-kDa Translocator Protein, Has Adequate Sensitivity to Robustly Image All Three Affinity Genotypes in Human Brain. *J. Nucl. Med.* 2017; 58: 320–325.

Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, Tsopelas ND, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 2008; 131: 1630–1645.

Im K, Lee J-M, Seo SW, Hyung Kim S, Kim SI, Na DL. Sulcal morphology changes and their relationship with cortical thickness and gyral white matter volume in mild cognitive impairment

and Alzheimer's disease. *NeuroImage* 2008; 43: 103–113.

Imaizumi M, Briard E, Zoghbi SS, Gourley JP, Hong J, Fujimura Y, et al. Brain and whole-body imaging in nonhuman primates of [11C]PBR28, a promising PET radioligand for peripheral benzodiazepine receptors. *NeuroImage* 2008; 39: 1289–1298.

Ingelsson M, Fukumoto H, Newell KL, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Frosch MP, et al. Early Abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. *Neurology* 2004; 62: 925–931.

Ishii K, Kawachi T, Sasaki H, Kono AK, Fukuda T, Kojima Y, 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: 333–340.

Ito K, Corrigan B, Zhao Q, French J, Miller R, Soares H, et al. Disease progression model for cognitive deterioration from Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative database. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 151–160.

Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 119–128.

Jack CR, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* 2009; 132: 1355–1365.

Jack CR, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000; 55: 484–489.

Jacobs D, Sano M, Marder K, Bell K, Bylsma F, Lafleche G, et al. Age at onset of Alzheimer's disease: relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline. *Neurology* 1994; 44: 1215–1220.

Jacqmin-Gadda H, Alperovitch A, Montlahuc C, Commenges D, Leffondre K, Dufouil C, et al. 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. *Eur. J. Epidemiol.* 2013; 28: 493–502.

Jantzen PT, Connor KE, DiCarlo G, Wenk GL, Wallace JL, Rojiani AM, et al. Microglial activation and beta -amyloid deposit reduction caused by a nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug in amyloid precursor protein plus presenilin-1 transgenic mice. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2002; 22: 2246–2254.

Jia J, Gauthier S, Pallotta S, Ji Y, Wei W, Xiao S, et al. Consensus-based recommendations for the management of rapid cognitive decline due to Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2017; 13: 592–597.

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: 1233–1239.

Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, Becker JA, Sepulcre J, Rentz D, et al. Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease. *Ann. Neurol.* 2016; 79: 110–119.

de Jong HWAM, van Velden FHP, Kloet RW, Buijs FL, Boellaard R, Lammertsma AA. Performance evaluation of the ECAT HRRT: an LSO-LYSO double layer high resolution, high sensitivity scanner. *Phys. Med. Biol.* 2007; 52: 1505–1526.

Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, Jonsdottir I, Jonsson PV, Snaedal J, et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 107–116.

Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature* 2013; 501: 45–51.

Kadir A, Marutle A, Gonzalez D, Schöll M, Almkvist O, Mousavi M, et al. Positron emission tomography imaging and clinical progression in relation to molecular pathology in the first Pittsburgh Compound B positron emission tomography patient with Alzheimer's disease. *Brain* 2011; 134: 301–317.

Karas GB, Scheltens P, Rombouts SARB, Visser PJ, van Schijndel RA, Fox NC, et al. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NeuroImage* 2004; 23: 708–716.

Kates WR, Ikuta I, Burnette CP. Gyrification patterns in monozygotic twin pairs varying in discordance for autism. *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* 2009; 2: 267–278.

Kazee AM, Eskin TA, Lapham LW, Gabriel KR, McDaniel KD, Hamill RW. Clinicopathologic correlates in Alzheimer disease: assessment of clinical and pathologic diagnostic criteria. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 1993; 7: 152–164.

Keenan BT, Shulman JM, Chibnik LB, Raj T, Tran D, Sabuncu MR, et al. A coding variant in CR1 interacts with APOE- ϵ 4 to influence cognitive decline. *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21: 2377–2388.
Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch. Neurol.* 2008; 65: 1502–1508.

Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, Matcovitch-Natan O, Dvir-Szternfeld R, Ulland TK, et al. A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease. *Cell* 2017; 169: 1276–1290.e17.

Kettenmann H, Hanisch U-K, Noda M, Verkhratsky A. Physiology of microglia. *Physiol. Rev.* 2011; 91: 461–553.

Kierdorf K, Erny D, Goldmann T, Sander V, Schulz C, Perdiguero EG, et al. Microglia emerge from erythromyeloid precursors via Pu.1- and Irf8-dependent pathways. *Nat. Neurosci.* 2013; 16: 273–280.

Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease. *Neuron*

2009; 63: 287–303.

Kinkingnéhun S, Sarazin M, Lehericy S, Guichart-Gomez E, Hergueta T, Dubois B. VBM anticipates the rate of progression of Alzheimer disease: a 3-year longitudinal study. *Neurology* 2008; 70: 2201–2211.

Kleinberger G, Yamanishi Y, Suárez-Calvet M, Czirr E, Lohmann E, Cuyvers E, et al. TREM2 mutations implicated in neurodegeneration impair cell surface transport and phagocytosis. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6: 243ra86.

Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 306–319.

Knopman DS, Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, Vemuri P, Lowe V, et al. Short-term clinical outcomes for stages of NIA-AA preclinical Alzheimer disease. *Neurology* 2012; 78: 1576–1582.

Kobayashi M, Jiang T, Telu S, Zoghbi SS, Gunn RN, Rabiner EA, et al. (11)C-DPA-713 has much greater specific binding to translocator protein 18 kDa (TSPO) in human brain than (11)C-(R)-PK11195. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017: 271678X17699223.

Kochunov P, Mangin J-F, Coyle T, Lancaster J, Thompson P, Rivière D, et al. Age-related morphology trends of cortical sulci. *Hum. Brain Mapp.* 2005; 26: 210–220.

Kochunov P, Thompson PM, Coyle TR, Lancaster JL, Kochunov V, Royall D, et al. Relationship among neuroimaging indices of cerebral health during normal aging. *Hum. Brain Mapp.* 2008; 29: 36–45.

Kochunov P, Thompson PM, Coyle TR, Lancaster JL, Kochunov V, Royall D, et al. Relationship among neuroimaging indices of cerebral health during normal aging. *Hum. Brain Mapp.* 2008; 29: 36–45.

Koedam ELGE, Lauffer V, van der Vlies AE, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YAL. Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *J. Alzheimers Dis. JAD* 2010; 19: 1401–1408.

Koellhoffer EC, McCullough LD, Ritzel RM. Old Maids: Aging and Its Impact on Microglia Function. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18

Kosunen O, Soininen H, Paljärvi L, Heinonen O, Talasniemi S, Riekkinen PJ. Diagnostic accuracy of Alzheimer's disease: a neuropathological study. *Acta Neuropathol.* 1996; 91: 185–193.

Kreisl WC, Lyoo CH, Liow J-S, Snow J, Page E, Jenko KJ, et al. Distinct patterns of increased translocator protein in posterior cortical atrophy and amnesic Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2017; 51: 132–140.

Kreisl WC, Lyoo CH, Liow J-S, Wei M, Snow J, Page E, et al. (11)C-PBR28 binding to translocator protein increases with progression of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2016; 44:

Kreisl WC, Lyoo CH, McGwier M, Snow J, Jenko KJ, Kimura N, et al. In vivo radioligand binding to translocator protein correlates with severity of Alzheimer's disease. *Brain* 2013; 136: 2228–2238.
Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci.* 1996; 19: 312–318.

Kropholler MA, Boellaard R, van Berckel BNM, Schuitemaker A, Kloet RW, Lubberink MJ, et al. Evaluation of reference regions for (R)-[(11)C]PK11195 studies in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2007; 27: 1965–1974.

Kropholler MA, Boellaard R, Schuitemaker A, van Berckel BNM, Luurtsema G, Windhorst AD, et al. Development of a tracer kinetic plasma input model for (R)-[11C]PK11195 brain studies. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005; 25: 842–851.

Kukar T, Murphy MP, Eriksen JL, Sagi SA, Weggen S, Smith TE, et al. Diverse compounds mimic Alzheimer disease-causing mutations by augmenting Abeta42 production. *Nat. Med.* 2005; 11: 545–550.

Kunkle BW, Vardarajan BN, Naj AC, Whitehead PL, Rolati S, Slifer S, et al. Early-Onset Alzheimer Disease and Candidate Risk Genes Involved in Endolysosomal Transport. *JAMA Neurol.* 2017; 74: 1113–1122.

Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, Lehtovirta M, Helkala EL, Hallikainen M, et al. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. *Neurology* 1996; 46: 678–681.

Lagarde J, Sarazin M, Bottlaender M. In vivo PET imaging of neuroinflammation in Alzheimer's disease. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996 2017

Lai D, Xu H, Koller D, Foroud T, Gao S. A MULTIVARIATE FINITE MIXTURE LATENT TRAJECTORY MODEL WITH APPLICATION TO DEMENTIA STUDIES. *J. Appl. Stat.* 2016; 43: 2503–2523.

Lambert J-C, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltunen M, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* 2009; 41: 1094–1099.

Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* 2013; 45: 1452–1458.

Langbaum JBS, Chen K, Caselli RJ, Lee W, Reschke C, Bandy D, et al. Hypometabolism in Alzheimer-affected brain regions in cognitively healthy Latino individuals carrying the apolipoprotein E epsilon4 allele. *Arch. Neurol.* 2010; 67: 462–468.

Laukka EJ, Fratiglioni L, Bäckman L. The influence of vascular disease on cognitive performance

in the preclinical and early phases of Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2010; 29: 498–503.

Lavisse S, Guillermier M, Hérard A-S, Petit F, Delahaye M, Van Camp N, et al. Reactive astrocytes overexpress TSPO and are detected by TSPO positron emission tomography imaging. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2012; 32: 10809–10818.

Lavisse S, Inoue K, Jan C, Peyronneau MA, Petit F, Goutal S, et al. [18F]DPA-714 PET imaging of translocator protein TSPO (18 kDa) in the normal and excitotoxically-lesioned nonhuman primate brain. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2015; 42: 478–494.

Lawson LJ, Perry VH, Dri P, Gordon S. Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience* 1990; 39: 151–170.

Le Fur G, Vaucher N, Perrier ML, Flamier A, Benavides J, Renault C, et al. Differentiation between two ligands for peripheral benzodiazepine binding sites, [3H]RO5-4864 and [3H]PK 11195, by thermodynamic studies. *Life Sci.* 1983; 33: 449–457.

Lehéricy S, Marjanska M, Mesrob L, Sarazin M, Kinkingnehun S. Magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease. *Eur. Radiol.* 2007; 17: 347–362.

Lehmann M, Ghosh PM, Madison C, Laforce R, Corbetta-Rastelli C, Weiner MW, et al. Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease. *Brain* 2013; 136: 844–858.

Likeman M, Anderson VM, Stevens JM, Waldman AD, Godbolt AK, Frost C, et al. Visual assessment of atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of pathologically confirmed young-onset dementias. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1410–1415.

Liu T, Lipnicki DM, Zhu W, Tao D, Zhang C, Cui Y, et al. Cortical gyrification and sulcal spans in early stage Alzheimer's disease. *PloS One* 2012; 7: e31083.

Liu T, Sachdev PS, Lipnicki DM, Jiang J, Cui Y, Kochan NA, et al. Longitudinal changes in sulcal morphology associated with late-life aging and MCI. *NeuroImage* 2013; 74: 337–342.

Liu T, Wen W, Zhu W, Trollor J, Reppermund S, Crawford J, et al. The effects of age and sex on cortical sulci in the elderly. *NeuroImage* 2010; 51: 19–27.

Lobo A, Saz P, Marcos G, DÍa JL, De-la-Cámara C. The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a southern European population. The Zaragoza study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1995; 52: 497–506.

Lockhart A, Lamb JR, Osredkar T, Sue LI, Joyce JN, Ye L, et al. PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (Aβ) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain* 2007; 130: 2607–2615.

Lopez OL, Schwam E, Cummings J, Gauthier S, Jones R, Wilkinson D, et al. Predicting cognitive decline in Alzheimer's disease: an integrated analysis. *Alzheimers Dement.* 2010; 6: 431–439.

- Lopresti BJ, Klunk WE, Mathis CA, Hoge JA, Ziolkowski SK, Lu X, et al. Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J. Nucl. Med.* 2005; 46: 1959–1972.
- Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015; 523: 337–341.
- Lyoo CH, Ikawa M, Liow J-S, Zoghbi SS, Morse CL, Pike VW, et al. Cerebellum Can Serve As a Pseudo-Reference Region in Alzheimer Disease to Detect Neuroinflammation Measured with PET Radioligand Binding to Translocator Protein. *J. Nucl. Med.* 2015; 56: 701–706.
- Maeda J, Higuchi M, Inaji M, Ji B, Haneda E, Okauchi T, et al. Phase-dependent roles of reactive microglia and astrocytes in nervous system injury as delineated by imaging of peripheral benzodiazepine receptor. *Brain Res.* 2007; 1157: 100–111.
- Maezawa I, Hong H-S, Liu R, Wu C-Y, Cheng RH, Kung M-P, et al. Congo red and thioflavin-T analogs detect Abeta oligomers. *J. Neurochem.* 2008; 104: 457–468.
- Mangin J-F, Jouvent E, Cachia A. In-vivo measurement of cortical morphology: means and meanings. *Curr. Opin. Neurol.* 2010; 23: 359–367.
- Manton KC, Gu XL, Ukraintseva SV. Declining prevalence of dementia in the U.S. elderly population. *Adv. Gerontol. Uspekhi Gerontol.* 2005; 16: 30–37.
- Marquié M, Normandin MD, Meltzer AC, Siao Tick Chong M, Andrea NV, Antón-Fernández A, et al. Pathological correlations of [F-18]-AV-1451 imaging in non-alzheimer tauopathies. *Ann. Neurol.* 2017; 81: 117–128.
- Marra C, Silveri MC, Gainotti G. Predictors of cognitive decline in the early stage of probable Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2000; 11: 212–218.
- Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, Vinters HV, Cummings JL. Early-onset Alzheimer's disease is associated with greater pathologic burden. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2007; 20: 29–33.
- Martin L, Latypova X, Terro F. Post-translational modifications of tau protein: implications for Alzheimer's disease. *Neurochem. Int.* 2011; 58: 458–471.
- Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment [Internet]. *F1000Prime Rep.* 2014; 6[cited 2015 Oct 15] Available from: <http://www.f1000.com/prime/reports/b/6/13>
- Masse I, Bordet R, Deplanque D, Al Khedr A, Richard F, Libersa C, et al. Lipid lowering agents are associated with a slower cognitive decline in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 1624–1629.
- Mathys H, Adaikkan C, Gao F, Young JZ, Manet E, Hemberg M, et al. Temporal Tracking of

Microglia Activation in Neurodegeneration at Single-Cell Resolution. *Cell Rep.* 2017; 21: 366–380.

Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet Lond. Engl.* 2013; 382: 1405–1412.

Mattner F, Mardon K, Katsifis A. Pharmacological evaluation of [123I]-CLINDE: a radioiodinated imidazopyridine-3-acetamide for the study of peripheral benzodiazepine binding sites (PBBS). *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2008; 35: 779–789.

McGeer PL, Itagaki S, Tago H, McGeer EG. Occurrence of HLA-DR reactive microglia in Alzheimer's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988; 540: 319–323.

McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and the degenerative diseases of aging. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004; 1035: 104–116.

McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996; 47: 425–432.

McKercher SR, Torbett BE, Anderson KL, Henkel GW, Vestal DJ, Baribault H, et al. Targeted disruption of the PU.1 gene results in multiple hematopoietic abnormalities. *EMBO J.* 1996; 15: 5647–5658.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939–944.

McLean CA, Cherny RA, Fraser FW, Fuller SJ, Smith MJ, Beyreuther K, et al. Soluble pool of Abeta amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1999; 46: 860–866.

Mendez MF, Lee AS, Joshi A, Shapira JS. Nonamnestic presentations of early-onset Alzheimer's disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2012; 27: 413–420.

Mendiondo MS, Ashford JW, Kryscio RJ, Schmitt FA. Modelling mini mental state examination changes in Alzheimer's disease. *Stat. Med.* 2000; 19: 1607–1616.

Meredith SM, Whyler NCA, Stanfield AC, Chakirova G, Moorhead TWJ, Job DE, et al. Anterior cingulate morphology in people at genetic high-risk of schizophrenia. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 2012; 27: 377–385.

Messmer K, Reynolds GP. Increased peripheral benzodiazepine binding sites in the brain of patients with Huntington's disease. *Neurosci. Lett.* 1998; 241: 53–56.

- Michaud J-P, Rivest S. Anti-inflammatory signaling in microglia exacerbates Alzheimer's disease-related pathology. *Neuron* 2015; 85: 450–452.
- Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 358–365.
- Möller C, Vrenken H, Jiskoot L, Versteeg A, Barkhof F, Scheltens P, et al. Different patterns of gray matter atrophy in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2013a; 34: 2014–2022.
- Möller C, Vrenken H, Jiskoot L, Versteeg A, Barkhof F, Scheltens P, et al. Different patterns of gray matter atrophy in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2013b; 34: 2014–2022.
- Moonis M, Swearer JM, Dayaw MPE, St George-Hyslop P, Rogaeva E, Kawarai T, et al. Familial Alzheimer disease: decreases in CSF Aβ₄₂ levels precede cognitive decline. *Neurology* 2005; 65: 323–325.
- Morioka T, Kalehua AN, Streit WJ. The microglial reaction in the rat dorsal hippocampus following transient forebrain ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1991; 11: 966–973.
- Morris JC, Roe CM, Xiong C, Fagan AM, Goate AM, Holtzman DM, et al. APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 122–131.
- Muniz-Terrera G, Hout A van den, Rigby RA, Stasinopoulos DM. Analysing cognitive test data: Distributions and non-parametric random effects. *Stat. Methods Med. Res.* 2016; 25: 741–753.
- Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 785–796.
- Musiek ES, Holtzman DM. Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'. *Nat. Neurosci.* 2015; 18: 800–806.
- Nair A, Veronese M, Xu X, Curtis C, Turkheimer F, Howard R, et al. Test-retest analysis of a non-invasive method of quantifying [(11)C]-PBR28 binding in Alzheimer's disease. *EJNMMI Res.* 2016; 6: 72.
- Näslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P, et al. Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA* 2000; 283: 1571–1577.
- Navascués J, Calvente R, Marín-Teva JL, Cuadros MA. Entry, dispersion and differentiation of microglia in the developing central nervous system. *An. Acad. Bras. Cienc.* 2000; 72: 91–102.
- Nestor PJ, Fryer TD, Smielewski P, Hodges JR. Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease

and mild cognitive impairment. *Ann. Neurol.* 2003; 54: 343–351.

Netea MG. Training innate immunity: the changing concept of immunological memory in innate host defence. *Eur. J. Clin. Invest.* 2013; 43: 881–884.

Nicolas G, Wallon D, Charbonnier C, Quenez O, Rousseau S, Richard A-C, et al. Screening of dementia genes by whole-exome sequencing in early-onset Alzheimer disease: input and lessons. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* 2016; 24: 710–716.

Nicoll JAR, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat. Med.* 2003; 9: 448–452.

Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science* 2005; 308: 1314–1318.

Okello A, Edison P, Archer HA, Turkheimer FE, Kennedy J, Bullock R, et al. Microglial activation and amyloid deposition in mild cognitive impairment: a PET study. *Neurology* 2009; 72: 56–62.

Ossenkoppele R, Pijnenburg YAL, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NME, Vogel JW, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain* 2015; 138: 2732–2749.

Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, Lockhart SN, Ayakta N, Baker SL, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain* 2016; 139: 1551–1567.

Ossenkoppele R, Zwan MD, Tolboom N, van Assema DME, Adriaanse SF, Kloet RW, et al. Amyloid burden and metabolic function in early-onset Alzheimer's disease: parietal lobe involvement. *Brain* 2012; 135: 2115–2125.

Ousset P-J, Nourhashemi F, Reynish E, Vellas B. Nutritional status is associated with disease progression in very mild Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2008; 22: 66–71.

Owen DR, Howell OW, Tang S-P, Wells LA, Bennacef I, Bergstrom M, et al. Two binding sites for [3H]PBR28 in human brain: implications for TSPO PET imaging of neuroinflammation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010; 30: 1608–1618.

Owen DR, Yeo AJ, Gunn RN, Song K, Wadsworth G, Lewis A, et al. An 18-kDa translocator protein (TSPO) polymorphism explains differences in binding affinity of the PET radioligand PBR28. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012; 32: 1–5.

Owen DRJ, Gunn RN, Rabiner EA, Bennacef I, Fujita M, Kreisl WC, et al. Mixed-affinity binding in humans with 18-kDa translocator protein ligands. *J. Nucl. Med.* 2011; 52: 24–32.

Palmqvist S, Zetterberg H, Blennow K, Vestberg S, Andreasson U, Brooks DJ, et al. Accuracy of brain amyloid detection in clinical practice using cerebrospinal fluid β -amyloid 42: a cross-

validation study against amyloid positron emission tomography. *JAMA Neurol.* 2014; 71: 1282–1289.

Papadopoulos V, Amri H, Boujrad N, Cascio C, Culty M, Garnier M, et al. Peripheral benzodiazepine receptor in cholesterol transport and steroidogenesis. *Steroids* 1997; 62: 21–28.

Parbo P, Ismail R, Hansen KV, Amidi A, Mårup FH, Gottrup H, et al. Brain inflammation accompanies amyloid in the majority of mild cognitive impairment cases due to Alzheimer's disease. *Brain* 2017; 140: 2002–2011.

Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, Samsa GP, Rutschmann OT. Alzheimer disease: operating characteristics of PET--a meta-analysis. *Radiology* 2004; 231: 73–80.

Pérès K, Brayne C, Matharan F, Grasset L, Helmer C, Letenneur L, et al. Trends in Prevalence of Dementia in French Farmers from Two Epidemiological Cohorts. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017; 65: 415–420.

Petrovitch H, White LR, Ross GW, Steinhorn SC, Li CY, Masaki KH, et al. Accuracy of clinical criteria for AD in the Honolulu-Asia Aging Study, a population-based study. *Neurology* 2001; 57: 226–234.

Picard C, Pasquier F, Martinaud O, Hannequin D, Godefroy O. Early onset dementia: characteristics in a large cohort from academic memory clinics. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2011; 25: 203–205.

Piccio L, Deming Y, Del-Águila JL, Ghezzi L, Holtzman DM, Fagan AM, et al. Cerebrospinal fluid soluble TREM2 is higher in Alzheimer disease and associated with mutation status. *Acta Neuropathol.* 2016; 131: 925–933.

Pike KE, Savage G, Villemagne VL, Ng S, Moss SA, Maruff P, et al. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130: 2837–2844.

Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, Nemens E, Garruto RM, Anderson L, et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann. Neurol.* 1998; 43: 815–825.

Portet F, Scarmeas N, Cosentino S, Helzner EP, Stern Y. Extrapyrmidal signs before and after diagnosis of incident Alzheimer disease in a prospective population study. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 1120–1126.

Prestia A, Caroli A, van der Flier WM, Ossenkoppele R, Van Berckel B, Barkhof F, et al. Prediction of dementia in MCI patients based on core diagnostic markers for Alzheimer disease. *Neurology* 2013; 80: 1048–1056.

Prestia A, Caroli A, Wade SK, van der Flier WM, Ossenkoppele R, Van Berckel B, et al. Prediction of AD dementia by biomarkers following the NIA-AA and IWG diagnostic criteria in MCI patients from three European memory clinics. *Alzheimers Dement.* 2015; 11: 1191–1201.

Prinz M, Priller J. The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease. *Nat. Neurosci.* 2017; 20: 136–144.

Prokop S, Miller KR, Heppner FL. Microglia actions in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2013; 126: 461–477.

Qiu C, von Strauss E, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. *Neurology* 2013; 80: 1888–1894.

Quintin J, Cheng S-C, van der Meer JWM, Netea MG. Innate immune memory: towards a better understanding of host defense mechanisms. *Curr. Opin. Immunol.* 2014; 29: 1–7.

Rabinovici GD, Furst AJ, Alkalay A, Racine CA, O'Neil JP, Janabi M, et al. Increased metabolic vulnerability in early-onset Alzheimer's disease is not related to amyloid burden. *Brain* 2010; 133: 512–528.

Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, Racine CA, Mormino EC, Baker SL, et al. 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2007; 68: 1205–1212.

Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, Ogar JM, Racine CA, Mormino EC, et al. Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Ann. Neurol.* 2008; 64: 388–401.

Ramanan VK, Risacher SL, Nho K, Kim S, Shen L, McDonald BC, et al. GWAS of longitudinal amyloid accumulation on 18F-florbetapir PET in Alzheimer's disease implicates microglial activation gene IL1RAP. *Brain* 2015; 138: 3076–3088.

Ransohoff RM. A polarizing question: do M1 and M2 microglia exist? *Nat. Neurosci.* 2016; 19: 987–991.

Regan C, Katona C, Walker Z, Hooper J, Donovan J, Livingston G. Relationship of vascular risk to the progression of Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67: 1357–1362.

Reiner P, Jouvent E, Duchesnay E, Cuingnet R, Mangin J-F, Chabriat H, et al. Sulcal span in Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and healthy controls. *J. Alzheimers Dis. JAD* 2012; 29: 605–613.

Renvoize E, Hanson M, Dale M. Prevalence and causes of young onset dementia in an English health district. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2011; 26: 106–107.

Resnick SM, Sojkova J, Zhou Y, An Y, Ye W, Holt DP, et al. Longitudinal cognitive decline is associated with fibrillar amyloid-beta measured by [11C]PiB. *Neurology* 2010; 74: 807–815.

Rettmann ME, Kraut MA, Prince JL, Resnick SM. Cross-sectional and longitudinal analyses of

anatomical sulcal changes associated with aging. *Cereb. Cortex* N. Y. N 1991 2006; 16: 1584–1594.

Rigato C, Buckinx R, Le-Corronc H, Rigo JM, Legendre P. Pattern of invasion of the embryonic mouse spinal cord by microglial cells at the time of the onset of functional neuronal networks. *Glia* 2011; 59: 675–695.

Ritsner M, Modai I, Gibel A, Leschiner S, Silver H, Tsinovoy G, et al. Decreased platelet peripheral-type benzodiazepine receptors in persistently violent schizophrenia patients. *J. Psychiatr. Res.* 2003; 37: 549–556.

Rizzo G, Veronese M, Tonietto M, Zanotti-Fregonara P, Turkheimer FE, Bertoldo A. Kinetic modeling without accounting for the vascular component impairs the quantification of [(11)C]PBR28 brain PET data. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014; 34: 1060–1069.

Roalf DR, Moberg PJ, Xie SX, Wolk DA, Moelter ST, Arnold SE. Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer’s disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimers Dement.* 2013; 9: 529–537.

Roberts JC, Friel SL, Roman S, Perren M, Harper A, Davis JB, et al. Autoradiographical imaging of PPARgamma agonist effects on PBR/TSPO binding in TASTPM mice. *Exp. Neurol.* 2009; 216: 459–470.

Rocca P, Beoni AM, Eva C, Ferrero P, Zanalda E, Ravizza L. Peripheral benzodiazepine receptor messenger RNA is decreased in lymphocytes of generalized anxiety disorder patients. *Biol. Psychiatry* 1998; 43: 767–773.

Rocher AB, Chapon F, Blaizot X, Baron J-C, Chavoix C. Resting-state brain glucose utilization as measured by PET is directly related to regional synaptophysin levels: a study in baboons. *NeuroImage* 2003; 20: 1894–1898.

Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, Gu Y, Kawarai T, Zou F, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat. Genet.* 2007; 39: 168–177.

Rogers J, Lue LF. Microglial chemotaxis, activation, and phagocytosis of amyloid beta-peptide as linked phenomena in Alzheimer’s disease. *Neurochem. Int.* 2001; 39: 333–340.

Roselli F, Tartaglione B, Federico F, Lepore V, Defazio G, Livrea P. Rate of MMSE score change in Alzheimer’s disease: influence of education and vascular risk factors. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2009; 111: 327–330.

Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, Pike K, Savage G, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 2007; 68: 1718–1725.

Rupprecht R, Papadopoulos V, Rammes G, Baghai TC, Fan J, Akula N, et al. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010; 9: 971–988.

Sá F, Pinto P, Cunha C, Lemos R, Letra L, Simões M, et al. Differences between Early and Late-Onset Alzheimer's Disease in Neuropsychological Tests. *Front. Neurol.* 2012; 3: 81.

Saint-Aubert L, Lemoine L, Chiotis K, Leuzy A, Rodriguez-Vieitez E, Nordberg A. Tau PET imaging: present and future directions [Internet]. *Mol. Neurodegener.* 2017; 12[cited 2017 Sep 21]

Sämgård K, Zetterberg H, Blennow K, Hansson O, Minthon L, Londos E. Cerebrospinal fluid total tau as a marker of Alzheimer's disease intensity. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2010; 25: 403–410.

Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, et al. Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology* 2007; 69: 1859–1867.

Sarazin M, Chauviré V, Gerardin E, Colliot O, Kinkingnéhun S, de Souza LC, et al. The amnestic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *J. Alzheimers Dis. JAD* 2010; 22: 285–294.

Sarazin M, Lagarde J, Bottlaender M. Distinct tau PET imaging patterns in typical and atypical Alzheimer's disease. *Brain* 2016; 139: 1321–1324.

Scarf AM, Kassiou M. The translocator protein. *J. Nucl. Med.* 2011; 52: 677–680.

Schafer K, De Santi S, Schneider LS. Errors in ADAS-cog administration and scoring may undermine clinical trials results. *Curr. Alzheimer Res.* 2011; 8: 373–376.

Schafer KN, Kim S, Matzavinos A, Kuret J. Selectivity requirements for diagnostic imaging of neurofibrillary lesions in Alzheimer's disease: a simulation study. *NeuroImage* 2012; 60: 1724–1733.

Scheltens NME, Tijms BM, Koene T, Barkhof F, Teunissen CE, Wolfsgruber S, et al. Cognitive subtypes of probable Alzheimer's disease robustly identified in four cohorts. *Alzheimers Dement.* 2017

Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol.* 2002; 1: 13–21.

Schmidt C, Redyk K, Meissner B, Krack L, von Ahsen N, Roeber S, et al. Clinical features of rapidly progressive Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2010; 29: 371–378.

Schöll M, Ossenkoppele R, Strandberg O, Palmqvist S, Swedish BioFINDER study, Jögi J, et al. Distinct 18F-AV-1451 tau PET retention patterns in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Brain* 2017; 140: 2286–2294.

Schrijvers EMC, Verhaaren BFJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MMB. Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology* 2012; 78: 1456–1463.

- Schuitmaker A, van Berckel BNM, Kropholler MA, Kloet RW, Jonker C, Scheltens P, et al. Evaluation of methods for generating parametric (R-[¹¹C]PK11195 binding images. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2007; 27: 1603–1615.
- Schuitmaker A, Kropholler MA, Boellaard R, van der Flier WM, Kloet RW, van der Doef TF, et al. Microglial activation in Alzheimer's disease: an (R)-[¹¹C]PK11195 positron emission tomography study. *Neurobiol. Aging* 2013; 34: 128–136.
- Schwarz AJ, Yu P, Miller BB, Shcherbinin S, Dickson J, Navitsky M, et al. Regional profiles of the candidate tau PET ligand 18F-AV-1451 recapitulate key features of Braak histopathological stages. *Brain* 2016; 139: 1539–1550.
- Sedel F, Béchade C, Vyas S, Triller A. Macrophage-derived tumor necrosis factor alpha, an early developmental signal for motoneuron death. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2004; 24: 2236–2246.
- Seeburger JL, Holder DJ, Combrinck M, Joachim C, Laterza O, Tanen M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers distinguish postmortem-confirmed Alzheimer's disease from other dementias and healthy controls in the OPTIMA cohort. *J. Alzheimers Dis. JAD* 2015; 44: 525–539.
- Seppälä TT, Nerg O, Koivisto AM, Rummukainen J, Puli L, Zetterberg H, et al. CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings. *Neurology* 2012; 78: 1568–1575.
- Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2011; 1: a006189.
- Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, Gudnason V, Boada M, et al. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA* 2010; 303: 1832–1840.
- Shaftel SS, Kyrkanides S, Olschowka JA, Miller JH, Johnson RE, O'Banion MK. Sustained hippocampal IL-1 beta overexpression mediates chronic neuroinflammation and ameliorates Alzheimer plaque pathology. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 1595–1604.
- Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann. Neurol.* 2009; 65: 403–413.
- Sherwin E, Dinan TG, Cryan JF. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease: The gut microbiota in brain health and disease [Internet]. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2017
- Shiino A, Watanabe T, Kitagawa T, Kotani E, Takahashi J, Morikawa S, et al. Different atrophic patterns in early- and late-onset Alzheimer's disease and evaluation of clinical utility of a method of regional z-score analysis using voxel-based morphometry. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2008; 26: 175–186.

Shiino A, Watanabe T, Maeda K, Kotani E, Akiguchi I, Matsuda M. Four subgroups of Alzheimer's disease based on patterns of atrophy using VBM and a unique pattern for early onset disease. *NeuroImage* 2006; 33: 17–26.

Singh V, Chertkow H, Lerch JP, Evans AC, Dorr AE, Kabani NJ. Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain* 2006; 129: 2885–2893.

Skoog I, Davidsson P, Aevansson O, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 is reduced before the onset of sporadic dementia: a population-based study in 85-year-olds. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2003; 15: 169–176.

Smith R, Puschmann A, Schöll M, Ohlsson T, van Swieten J, Honer M, et al. 18F-AV-1451 tau PET imaging correlates strongly with tau neuropathology in MAPT mutation carriers. *Brain* 2016; 139: 2372–2379.

Smits LL, van Harten AC, Pijnenburg Y a. L, Koedam ELGE, Bouwman FH, Sismans N, et al. Trajectories of cognitive decline in different types of dementia. *Psychol. Med.* 2015; 45: 1051–1059.

Smits LL, Pijnenburg YAL, Koedam ELGE, van der Vlies AE, Reuling IEW, Koene T, et al. Early onset Alzheimer's disease is associated with a distinct neuropsychological profile. *J. Alzheimers Dis. JAD* 2012; 30: 101–108.

Snowden JS, Thompson JC, Stopford CL, Richardson AMT, Gerhard A, Neary D, et al. The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain* 2011; 134: 2478–2492.

Sona A, Zhang P, Ames D, Bush AI, Lautenschlager NT, Martins RN, et al. Predictors of rapid cognitive decline in Alzheimer's disease: results from the Australian imaging, biomarkers and lifestyle (AIBL) study of ageing. *Int. Psychogeriatr.* 2012; 24: 197–204.

Song W, Hooli B, Mullin K, Jin SC, Cella M, Ulland TK, et al. Alzheimer's disease-associated TREM2 variants exhibit either decreased or increased ligand-dependent activation. *Alzheimers Dement.* 2017; 13: 381–387.

Soto ME, Andrieu S, Arbus C, Ceccaldi M, Couratier P, Dantoine T, et al. Rapid cognitive decline in Alzheimer's disease. *Consensus paper. J. Nutr. Health Aging* 2008; 12: 703–713.

Soto ME, Andrieu S, Cantet C, Reynish E, Ousset P-J, Arbus C, et al. Predictive value of rapid decline in mini mental state examination in clinical practice for prognosis in Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2008; 26: 109–116.

Sousa C, Biber K, Michelucci A. Cellular and Molecular Characterization of Microglia: A Unique Immune Cell Population [Internet]. *Front. Immunol.* 2017; 8

de Souza LC, Chupin M, Bertoux M, Lehericy S, Dubois B, Lamari F, et al. Is hippocampal volume

a good marker to differentiate Alzheimer's disease from frontotemporal dementia? *J. Alzheimers Dis.* JAD 2013; 36: 57–66.

de Souza LC, Chupin M, Lamari F, Jardel C, Leclercq D, Colliot O, et al. CSF tau markers are correlated with hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2012; 33: 1253–1257.

de Souza LC, Corlier F, Habert M-O, Uspenskaya O, Maroy R, Lamari F, et al. Similar amyloid- β burden in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. *Brain* 2011; 134: 2036–2043.

de Souza LC, Lamari F, Belliard S, Jardel C, Houillier C, De Paz R, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2011; 82: 240–246.

Spalletta G, Caltagirone C, Girardi P, Gianni W, Casini AR, Palmer K. The role of persistent and incident major depression on rate of cognitive deterioration in newly diagnosed Alzheimer's disease patients. *Psychiatry Res.* 2012; 198: 263–268.

Stanley K, Walker Z. Do patients with young onset Alzheimer's disease deteriorate faster than those with late onset Alzheimer's disease? A review of the literature. *Int. Psychogeriatr.* 2014; 26: 1945–1953.

Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009; 47: 2015–2028.

Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology* 1999; 53: 1942–1947.

Stopford CL, Snowden JS, Thompson JC, Neary D. Variability in cognitive presentation of Alzheimer's disease. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 2008; 44: 185–195.

Suarez-Calvet M, Araque Caballero MA, Kleinberger G, Bateman RJ, Fagan AM, Morris JC, et al. Early changes in CSF sTREM2 in dominantly inherited Alzheimers disease occur after amyloid deposition and neuronal injury. *Sci. Transl. Med.* 2016; 8: 369ra178-369ra178.

Suárez-Calvet M, Kleinberger G, Araque Caballero MÁ, Brendel M, Rominger A, Alcolea D, et al. sTREM2 cerebrospinal fluid levels are a potential biomarker for microglia activity in early-stage Alzheimer's disease and associate with neuronal injury markers. *EMBO Mol. Med.* 2016; 8: 466–476.

Suh G-H, Ju Y-S, Yeon BK, Shah A. A longitudinal study of Alzheimer's disease: rates of cognitive and functional decline. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2004; 19: 817–824.

Sunderland T, Mirza N, Putnam KT, Linker G, Bhupali D, Durham R, et al. Cerebrospinal fluid beta-amyloid1-42 and tau in control subjects at risk for Alzheimer's disease: the effect of APOE epsilon4 allele. *Biol. Psychiatry* 2004; 56: 670–676.

Sureau FC, Reader AJ, Comtat C, Leroy C, Ribeiro M-J, Buvat I, et al. Impact of image-space

resolution modeling for studies with the high-resolution research tomograph. *J. Nucl. Med.* 2008; 49: 1000–1008.

Suribhatla S, Baillon S, Dennis M, Marudkar M, Muhammad S, Munro D, et al. Neuropsychological performance in early and late onset Alzheimer's disease: comparisons in a memory clinic population. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2004; 19: 1140–1147.

Suridjan I, Pollock BG, Verhoeff NPLG, Voineskos AN, Chow T, Rusjan PM, et al. In-vivo imaging of grey and white matter neuroinflammation in Alzheimer's disease: a positron emission tomography study with a novel radioligand, [18F]-FEPPA. *Mol. Psychiatry* 2015; 20: 1579–1587.

Svedberg MM, Hall H, Hellström-Lindahl E, Estrada S, Guan Z, Nordberg A, et al. [(11)C]PIB-amyloid binding and levels of Aβ40 and Aβ42 in postmortem brain tissue from Alzheimer patients. *Neurochem. Int.* 2009; 54: 347–357.

Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Parisi JE, Crook R, et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology* 2004; 63: 1168–1174.

Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka S-K, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 382–389.

Teri L, McCurry SM, Edland SD, Kukull WA, Larson EB. Cognitive decline in Alzheimer's disease: a longitudinal investigation of risk factors for accelerated decline. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 1995; 50A: M49-55.

Thion MS, Low D, Silvin A, Chen J, Grisel P, Schulte-Schrepping J, et al. Microbiome Influences Prenatal and Adult Microglia in a Sex-Specific Manner. *Cell* 2018; 172: 500–516.e16.

Tiraboschi P, Hansen LA, Masliah E, Alford M, Thal LJ, Corey-Bloom J. Impact of APOE genotype on neuropathologic and neurochemical markers of Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 62: 1977–1983.

Tomasi G, Edison P, Bertoldo A, Roncaroli F, Singh P, Gerhard A, et al. Novel reference region model reveals increased microglial and reduced vascular binding of 11C-(R)-PK11195 in patients with Alzheimer's disease. *J. Nucl. Med.* 2008; 49: 1249–1256.

Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1992; 40: 922–935.

Tronel C, Largeau B, Santiago Ribeiro MJ, Guilloteau D, Dupont A-C, Arlicot N. Molecular Targets for PET Imaging of Activated Microglia: The Current Situation and Future Expectations. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18

Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State

- Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr.* 2015; 15: 107.
- Tsai P-H, Teng E, Liu C, Mendez MF. Posterior cortical atrophy: evidence for discrete syndromes of early-onset Alzheimer's disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2011; 26: 413–418.
- Turkheimer FE, Edison P, Pavese N, Roncaroli F, Anderson AN, Hammers A, et al. Reference and target region modeling of [11C]-(R)-PK11195 brain studies. *J. Nucl. Med.* 2007; 48: 158–167.
- Turkheimer FE, Rizzo G, Bloomfield PS, Howes O, Zanotti-Fregonara P, Bertoldo A, et al. The methodology of TSPO imaging with positron emission tomography. *Biochem. Soc. Trans.* 2015; 43: 586–592.
- Turner MR, Cagnin A, Turkheimer FE, Miller CCJ, Shaw CE, Brooks DJ, et al. Evidence of widespread cerebral microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis: an [11C](R)-PK11195 positron emission tomography study. *Neurobiol. Dis.* 2004; 15: 601–609.
- Ulrich JD, Ulland TK, Colonna M, Holtzman DM. Elucidating the Role of TREM2 in Alzheimer's Disease. *Neuron* 2017; 94: 237–248.
- Van Camp N, Boisgard R, Kuhnast B, Thézé B, Viel T, Grégoire M-C, et al. In vivo imaging of neuroinflammation: a comparative study between [(18)F]PBR111, [(11)C]CLINME and [(11)C]PK11195 in an acute rodent model. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2010; 37: 962–972.
- Varrone A, Mattsson P, Forsberg A, Takano A, Nag S, Gulyás B, et al. In vivo imaging of the 18-kDa translocator protein (TSPO) with [18F]FEDAA1106 and PET does not show increased binding in Alzheimer's disease patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2013; 40: 921–931.
- Varrone A, Oikonen V, Forsberg A, Joutsa J, Takano A, Solin O, et al. Positron emission tomography imaging of the 18-kDa translocator protein (TSPO) with [18F]FEMPA in Alzheimer's disease patients and control subjects. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2015; 42: 438–446.
- Varvel NH, Grathwohl SA, Baumann F, Liebig C, Bosch A, Brawek B, et al. Microglial repopulation model reveals a robust homeostatic process for replacing CNS myeloid cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2012; 109: 18150–18155.
- Vehmas AK, Kawas CH, Stewart WF, Troncoso JC. Immune reactive cells in senile plaques and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2003; 24: 321–331.
- Vemuri P, Whitwell JL, Kantarci K, Josephs KA, Parisi JE, Shiung MS, et al. Antemortem MRI based STructural Abnormality iNDex (STAND)-scores correlate with postmortem Braak neurofibrillary tangle stage. *NeuroImage* 2008; 42: 559–567.
- Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Shaw LM, Trojanowski JQ, et al. Effect of apolipoprotein E on biomarkers of amyloid load and neuronal pathology in Alzheimer disease. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 308–316.

- Venneti S, Lopresti BJ, Wang G, Hamilton RL, Mathis CA, Klunk WE, et al. PK11195 labels activated microglia in Alzheimer's disease and in vivo in a mouse model using PET. *Neurobiol. Aging* 2009; 30: 1217–1226.
- Venneti S, Lopresti BJ, Wiley CA. The peripheral benzodiazepine receptor (Translocator protein 18kDa) in microglia: from pathology to imaging. *Prog. Neurobiol.* 2006; 80: 308–322.
- Venneti S, Wang G, Nguyen J, Wiley CA. The positron emission tomography ligand DAA1106 binds with high affinity to activated microglia in human neurological disorders. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2008; 67: 1001–1010.
- Verlinden VJA, van der Geest JN, de Bruijn RFAG, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Trajectories of decline in cognition and daily functioning in preclinical dementia. *Alzheimers Dement.* 2016; 12: 144–153.
- Versijpt JJ, Dumont F, Van Laere KJ, Decoo D, Santens P, Audenaert K, et al. Assessment of neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer's disease with radiolabelled PK11195 and single photon emission computed tomography. A pilot study. *Eur. Neurol.* 2003; 50: 39–47.
- Viatonou S, Dramé M, Jolly D, Morrone I, Lang P-O, Voisin T, et al. Predictors of rapid cognitive decline among demented subjects aged 75 or more: ('Sujet Agé Fragile--Evaluation et Suivi' Cohort-SAFES). *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2009; 24: 709–715.
- Villain N, Fouquet M, Baron J-C, Mézenge F, Landeau B, de La Sayette V, et al. Sequential relationships between grey matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. *Brain* 2010; 133: 3301–3314.
- Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, Rowe CC. Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 114–124.
- Villemagne VL, McLean CA, Reardon K, Boyd A, Lewis V, Klug G, et al. 11C-PiB PET studies in typical sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 998–1001.
- Villemagne VL, Pike KE, Chételat G, Ellis KA, Mulligan RS, Bourgeat P, et al. Longitudinal assessment of A β and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 181–192.
- Villemagne VL, Rowe CC. Amyloid PET Ligands for Dementia. *PET Clin.* 2010; 5: 33–53.
- van der Vlies AE, Koedam ELGE, Pijnenburg Y a. L, Twisk JWR, Scheltens P, van der Flier WM. Most rapid cognitive decline in APOE epsilon4 negative Alzheimer's disease with early onset. *Psychol. Med.* 2009; 39: 1907–1911.
- Vlodavsky E, Soustiel JF. Immunohistochemical expression of peripheral benzodiazepine receptors in human astrocytomas and its correlation with grade of malignancy, proliferation, apoptosis and survival. *J. Neurooncol.* 2007; 81: 1–7.
- Wallace GL, Robustelli B, Dankner N, Kenworthy L, Giedd JN, Martin A. Increased gyrification,

but comparable surface area in adolescents with autism spectrum disorders. *Brain* 2013; 136: 1956–1967.

Wang L, Benzinger TL, Su Y, Christensen J, Friedrichsen K, Aldea P, et al. Evaluation of Tau Imaging in Staging Alzheimer Disease and Revealing Interactions Between β -Amyloid and Tauopathy. *JAMA Neurol.* 2016; 73: 1070–1077.

Wattmo C, Wallin ÅK. Early- versus late-onset Alzheimer's disease in clinical practice: cognitive and global outcomes over 3 years. *Alzheimers Res. Ther.* 2017; 9: 70.

Wattmo C, Wallin AK, Minthon L. Progression of mild Alzheimer's disease: knowledge and prediction models required for future treatment strategies. *Alzheimers Res. Ther.* 2013; 5: 44.

Wegmann S, Jung YJ, Chinnathambi S, Mandelkow E-M, Mandelkow E, Muller DJ. Human Tau isoforms assemble into ribbon-like fibrils that display polymorphic structure and stability. *J. Biol. Chem.* 2010; 285: 27302–27313.

Weitz TM, Town T. Microglia in Alzheimer's Disease: It's All About Context. *Int. J. Alzheimers Dis.* 2012; 2012: 1–11.

Weizman A, Burgin R, Harel Y, Karp L, Gavish M. Platelet peripheral-type benzodiazepine receptor in major depression. *J. Affect. Disord.* 1995; 33: 257–261.

Weller RO. How well does the CSF inform upon pathology in the brain in Creutzfeldt-Jakob and Alzheimer's diseases? *J. Pathol.* 2001; 194: 1–3.

Welsh K, Butters N, Hughes J, Mohs R, Heyman A. Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch. Neurol.* 1991; 48: 278–281.

White T, Su S, Schmidt M, Kao C-Y, Sapiro G. The development of gyrification in childhood and adolescence. *Brain Cogn.* 2010; 72: 36–45.

Whitwell JL, Dickson DW, Murray ME, Weigand SD, Tosakulwong N, Senjem ML, et al. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 868–877.

Whitwell JL, Josephs KA, Murray ME, Kantarci K, Przybelski SA, Weigand SD, et al. MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology* 2008; 71: 743–749.

Wiberg P, Waern M, Billstedt E, Ostling S, Skoog I. Secular trends in the prevalence of dementia and depression in Swedish septuagenarians 1976-2006. *Psychol. Med.* 2013; 43: 2627–2634.

Wiley CA, Lopresti BJ, Venetti S, Price J, Klunk WE, DeKosky ST, et al. Carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B and carbon 11-labeled (R)-PK11195 positron emission tomographic imaging in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 60–67.

- Wilkosz PA, Seltman HJ, Devlin B, Weamer EA, Lopez OL, DeKosky ST, et al. Trajectories of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Int. Psychogeriatr.* 2010; 22: 281–290.
- Wilms H, Claasen J, Röhl C, Sievers J, Deuschl G, Lucius R. Involvement of benzodiazepine receptors in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases: evidence from activated microglial cells in vitro. *Neurobiol. Dis.* 2003; 14: 417–424.
- Wimberley C, Lavisse S, Brulon V, Peyronneau M-A, Leroy C, Bodini B, et al. Impact of endothelial TSPO on the quantification of (18)F-DPA-714. *J. Nucl. Med.* 2017
- Wingo TS, Lah JJ, Levey AI, Cutler DJ. Autosomal recessive causes likely in early-onset Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2012; 69: 59–64.
- Winkeler A, Boisgard R, Martin A, Tavitian B. Radioisotopic imaging of neuroinflammation. *J. Nucl. Med.* 2010; 51: 1–4.
- Wisniewski HM, Vorbrodth AW, Wegiel J, Morys J, Lossinsky AS. Ultrastructure of the cells forming amyloid fibers in Alzheimer disease and scrapie. *Am. J. Med. Genet. Suppl.* 1990; 7: 287–297.
- Wisniewski HM, Wegiel J, Wang KC, Kujawa M, Lach B. Ultrastructural studies of the cells forming amyloid fibers in classical plaques. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* 1989; 16: 535–542.
- Wisniewski T, Castaño EM, Golabek A, Vogel T, Frangione B. Acceleration of Alzheimer's fibril formation by apolipoprotein E in vitro. *Am. J. Pathol.* 1994; 145: 1030–1035.
- Wood P. *The Cerebellum in AD.* Totowa, New Jersey: 2003. p. 295–300.
- Wu Y-T, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MMB, Skoog I, et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 116–124.
- Xu Q, Bernardo A, Walker D, Kanegawa T, Mahley RW, Huang Y. Profile and regulation of apolipoprotein E (ApoE) expression in the CNS in mice with targeting of green fluorescent protein gene to the ApoE locus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2006; 26: 4985–4994.
- Yan Q, Zhang J, Liu H, Babu-Khan S, Vassar R, Biere AL, et al. Anti-inflammatory drug therapy alters beta-amyloid processing and deposition in an animal model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2003; 23: 7504–7509.
- Yaqub M, van Berckel BNM, Schuitemaker A, Hinz R, Turkheimer FE, Tomasi G, et al. Optimization of supervised cluster analysis for extracting reference tissue input curves in (R)-[(11)C]PK11195 brain PET studies. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012; 32: 1600–1608.
- Yasuno F, Kosaka J, Ota M, Higuchi M, Ito H, Fujimura Y, et al. Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in mild cognitive impairment-dementia converters measured by positron

emission tomography with [¹¹C]DAA1106. *Psychiatry Res.* 2012; 203: 67–74.

Yasuno F, Ota M, Kosaka J, Ito H, Higuchi M, Doronbekov TK, et al. Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in Alzheimer's disease measured by positron emission tomography with [¹¹C]DAA1106. *Biol. Psychiatry* 2008; 64: 835–841.

Yokokura M, Mori N, Yagi S, Yoshikawa E, Kikuchi M, Yoshihara Y, et al. In vivo changes in microglial activation and amyloid deposits in brain regions with hypometabolism in Alzheimer's disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2011; 38: 343–351.

Yokokura M, Terada T, Bunai T, Nakaizumi K, Takebayashi K, Iwata Y, et al. Depiction of microglial activation in aging and dementia: Positron emission tomography with [¹¹C]DPA713 versus [¹¹C](R)PK11195. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016

Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950; 3: 32–35.

Zanotti-Fregonara P, Zhang Y, Jenko KJ, Gladding RL, Zoghbi SS, Fujita M, et al. Synthesis and Evaluation of Translocator 18 kDa Protein (TSPO) Positron Emission Tomography (PET) Radioligands with Low Binding Sensitivity to Human Single Nucleotide Polymorphism rs6971. *ACS Chem. Neurosci.* 2014; 5: 963–971.

Zhang B, Gaiteri C, Bodea L-G, Wang Z, McElwee J, Podtelezchnikov AA, et al. Integrated systems approach identifies genetic nodes and networks in late-onset Alzheimer's disease. *Cell* 2013; 153: 707–720.

Zhu R, Liu X, He Z. Association of rs610932 and rs670139 Polymorphisms in the MS4A Gene Cluster with Alzheimer's Disease: An Updated Meta-analysis. *Curr. Alzheimer Res.* 2017; 14: 335–344.

Zhu X-C, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Cao L, Wang C, et al. Rate of early onset Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Transl. Med.* 2015; 3: 38.

ANNEXE1 : score MMSE

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E)	Etiquette du patient
Date :	
Évalué(e) par :	
Niveau socio-culturel	

ORIENTATION

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

☞ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- | | | | | | |
|----------------------------------|--------|------------------------------|--|--|--------|
| 1. en quelle année sommes-nous ? | !Ooui! | | | | !Ooui! |
| 2. en quelle saison ? | !___! | 4. Quel jour du mois ? | | | !___! |
| 3. en quel mois ? | !___! | 5. Quel jour de la semaine ? | | | !___! |
- ☞ Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.
- | | |
|--|-------|
| 6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ? | !___! |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | !___! |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? | !___! |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? | !___! |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ? | !___! |

APPRENTISSAGE

☞ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

- | | | | | | |
|------------|----|---------|----|-----------|-------|
| 11. Cigare | | [citron | | [fauteuil | !___! |
| 12. fleur | ou | [clé | ou | [tulipe | !___! |
| 13. porte | | [ballon | | [canard | !___! |

Répéter les 3 mots.

ATTENTION ET CALCUL

☞ Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

- | | | |
|-----|----|-------|
| 14. | 93 | !___! |
| 15. | 86 | !___! |
| 16. | 79 | !___! |
| 17. | 72 | !___! |
| 18. | 65 | !___! |

☞ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

RAPPEL

☞ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | | |
|------------|----|---------|----|-----------|-------|
| 19. Cigare | | [citron | | [fauteuil | !___! |
| 20. fleur | ou | [clé | ou | [tulipe | !___! |
| 21. porte | | [ballon | | [canard | !___! |

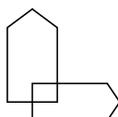
LANGAGE

- | | | |
|---|----------------------------------|-------|
| 22. quel est le nom de cet objet? | Montrer un crayon. | !___! |
| 23. Quel est le nom de cet objet | Montrer une montre | !___! |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : | « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » | !___! |
- ☞ Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :
- | | |
|---|-------|
| 25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. | !___! |
| 26. Pliez-la en deux. | !___! |
| 27. et jetez-la par terre ». | !___! |
- ☞ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :
- | | |
|---------------------------------|-------|
| 28. «faites ce qui est écrit ». | !___! |
|---------------------------------|-------|
- ☞ Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :
- | | |
|---|-------|
| 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » | !___! |
|---|-------|

PRAXIES CONSTRUCTIVES.

☞ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

- | | |
|---|-------|
| 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ». | !___! |
|---|-------|



SCORE TOTAL (0 à 30) !___!

ANNEXE 2 : Score CDR

Feuille d'évaluation de la CDR

Date..... Nom..... Prénom.....

CACHET DU MÉDECIN



Sur la base de toutes les évaluations réalisées au cours de cette visite, et en tenant compte du niveau de performance du patient avant sa maladie, coter l'aptitude du patient dans les six domaines ci-dessous. Coter chaque domaine de manière la plus indépendante possible, car il n'est pas rare que les patients présentent divers degrés de détérioration mentale. Les notes 0,5, 1, 2 ou 3 sont données seulement si la détérioration mentale est due à la perte de la faculté cognitive.

Domaine	Démence nulle CDR 0	Diagnostic incertain ou différé CDR 0,5	Démence légère CDR 1	Démence modérée CDR 2	Démence grave CDR 3
Mémoire	Pas de perte de mémoire ou très léger manque de mémoire de manière irrégulière 0 <input type="checkbox"/>	Manque de mémoire léger mais régulier, souvenirs partiels des événements, manque de mémoire "bénin" 0,5 <input type="checkbox"/>	Perte de mémoire modérée, plus marquée pour les événements récents : ce défaut trouble les activités quotidiennes 1 <input type="checkbox"/>	Perte grave de mémoire : seul ce qui a été appris de longue date est retenu : les choses nouvelles sont rapidement oubliées 2 <input type="checkbox"/>	Perte grave de mémoire ; seuls des fragments restent 3 <input type="checkbox"/>
Orientation	Parfaitement orienté 0 <input type="checkbox"/>	Parfaitement orienté à l'exception d'une légère difficulté de perception du temps 0,5 <input type="checkbox"/>	Difficulté modérée avec la perception du temps orienté au niveau du lieu de l'examen mais peut connaître une certaine désorientation géographique ailleurs 1 <input type="checkbox"/>	Grave difficulté avec la perception du temps, généralement désorienté dans le temps et souvent dans le lieu 2 <input type="checkbox"/>	Orienté seulement par rapport aux personnes 3 <input type="checkbox"/>
Jugement et résolution des problèmes	Résout bien les problèmes de tous les jours ; bon jugement par rapport au comportement passé 0 <input type="checkbox"/>	Très légère difficulté à gérer les problèmes, les similitudes, les différences 0,5 <input type="checkbox"/>	Difficulté modérée à gérer les problèmes, les similitudes, les différences, le jugement social est généralement conservé 1 <input type="checkbox"/>	Très nette difficulté à gérer les problèmes, les similitudes, les différences, le jugement social est généralement altéré 2 <input type="checkbox"/>	Incapable de porter un jugement ou de résoudre des problèmes 3 <input type="checkbox"/>
Position dans la communauté	Degré normal d'indépendance au niveau du travail, du shopping, des activités commerciales ou financières au sein d'un groupe social ou bénévole 0 <input type="checkbox"/>	Légère altération au niveau de ces activités 0,5 <input type="checkbox"/>	Incapable de fonctionner indépendamment au niveau de ces activités mais continue d'en pratiquer certaines ; semble normal au premier abord 1 <input type="checkbox"/>	Pas de fonction indépendante hors du domicile. Semble en assez bonne santé pour être emmené exercer des activités hors du domicile 2 <input type="checkbox"/>	Pas de fonction indépendante hors du domicile. Semble trop malade pour être emmené exercer des activités hors du domicile 3 <input type="checkbox"/>
Foyer et passe-temps	La vie au foyer, les passe-temps, les intérêts intellectuels sont bien conservés 0 <input type="checkbox"/>	La vie au foyer, les passe-temps, les intérêts intellectuels sont légèrement diminués 0,5 <input type="checkbox"/>	Diminution des fonctions domestiques légère mais réelle, les tâches les plus difficiles sont abandonnées, les passe-temps et intérêts les plus compliqués sont abandonnés 1 <input type="checkbox"/>	Seules les tâches simples sont exécutées : intérêts très limités, ne durent pas 2 <input type="checkbox"/>	Aucune fonction significative au foyer 3 <input type="checkbox"/>
Hygiène personnelle	Parfaitement capable de s'occuper de soi 0 <input type="checkbox"/>		Doit être sollicité 1 <input type="checkbox"/>	A besoin d'aide pour s'habiller, pour maintenir son hygiène, pour garder ses effets personnels 2 <input type="checkbox"/>	A besoin d'une aide importante au niveau de l'hygiène personnelle, souvent incontinence 3 <input type="checkbox"/>
Score CDR	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0,5	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

ANNEXE 3 : score IADL

IADL: INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING (Echelle de LAWTON)

Evaluation du niveau de dépendance dans les activités instrumentales de la vie quotidienne

1. Aptitude à utiliser le téléphone		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Se sert normalement du téléphone	1	
2. Compose quelques numéros très connus	1	
3. Répond au téléphone mais ne l'utilise pas spontanément	1	
4. N'utilise pas du tout le téléphone spontanément	0	
5. Incapable d'utiliser le téléphone	0	
2. Courses		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Fait les courses	1	
2. Fait quelques courses normalement (nombre limité d'achats)	0	
3. Doit être accompagné pour faire ses courses	0	
4. Complètement incapable de faire ses courses	0	
3. Préparation des aliments		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais préparé de repas		
1. Prévoit, prépare et sert normalement les repas	1	
2. Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis	0	
3. Réchauffe ou sert des repas qui sont préparés, ou prépare de façon inadéquate les repas	0	
4. Il est nécessaire de lui préparer les repas et de les lui servir	0	
4. Entretien ménager		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais eu d'activités ménagères		
1. Entretien sa maison seul ou avec une aide occasionnelle	1	
2. Effectue quelques tâches quotidiennes légères telles que faire les lits, laver la vaisselle	1	
3. Effectue quelques tâches quotidiennes, mais ne peut maintenir un état de propreté normal	1	
4. A besoin d'aide pour tous les travaux d'entretien ménager	1	
5. Est incapable de participer à quelque tâche ménagère que ce soit	0	
5. Blanchisserie		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais effectué de blanchisserie		
1. Effectue totalement sa blanchisserie personnelle	1	
2. Lave des petits articles (chaussettes, bas)	1	
3. Toute la blanchisserie doit être faite par d'autres	0	
6. Moyens de transport		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Utilise les moyens de transports de façon indépendante ou conduit sa propre voiture	1	
2. Organise ses déplacements en taxi ou n'utilise aucun moyen de transport public	1	
3. Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un	1	
4. Déplacement limité en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un	0	
7. Responsabilité à l'égard de son traitement		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Est responsable de la prise de ses médicaments (doses et rythmes corrects)	1	
2. Est responsable de la prise de ses médicaments si les doses ont été préparées à l'avance	0	
3. Est incapable de prendre seul ses médicaments même si ceux-ci ont été préparés à l'avance	0	
8. Aptitude à manipuler l'argent		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais manipulé d'argent		
1. Gère ses finances de façon autonome	1	
2. Se débrouille pour les achats quotidiens, mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque et les achats importants	1	
3. Incapable de manipuler l'argent	0	
Total score IADL/ 8	
Nombre items non applicables/ 8	