



HAL
open science

Détection in vivo des protéines amyloïde fibrillaire et tau en tomographie par émission de positons dans la maladie d'Alzheimer et les pathologies apparentées

Julien Lagarde

► **To cite this version:**

Julien Lagarde. Détection in vivo des protéines amyloïde fibrillaire et tau en tomographie par émission de positons dans la maladie d'Alzheimer et les pathologies apparentées. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Cité, 2022. Français. NNT : 2022UNIP7066 . tel-04211571

HAL Id: tel-04211571

<https://theses.hal.science/tel-04211571v1>

Submitted on 19 Sep 2023

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

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

Université Paris Cité
Ecole Doctorale Cerveau Cognition Comportement (158)
Laboratoire BioMaps, Service Hospitalier Frédéric Joliot CEA, CNRS, Inserm, Orsay, France

**Détection in vivo des protéines amyloïde
fibrillaire et tau en tomographie par émission de
positons dans la maladie d'Alzheimer et les
pathologies apparentées**

Par Julien LAGARDE

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par Pr Marie SARAZIN
Et par Dr Michel BOTTLAENDER

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} avril 2022

Devant le jury composé de :

Mme Pr Marie SARAZIN, PU-PH, Université de Paris, Directrice de thèse

M. Dr Michel BOTTLAENDER, DR, Université Paris-Saclay, Co-directeur de thèse

M. Pr Olivier MARTINAUD, PU-PH, Université de Caen, Rapporteur

M. Pr Vincent DERAMECOURT, PU-PH, Université de Lille, Rapporteur

Mme Pr Florence PASQUIER, PU-PH, Université de Lille, Présidente

Mme Pr Aurélie KAS, PU-PH, Sorbonne Université, Examineur

Mme Dr Gaël CHÉTELAT, DR, Université de Caen, Examineur

M. Pr Jean-Christophe CORVOL, PU-PH, Sorbonne Université, Examineur

Résumé

Les maladies neurodégénératives cognitives, au premier rang desquelles se trouve la maladie d'Alzheimer (MA) ont en commun l'accumulation de protéines anormales dans le cerveau, dont les mécanismes restent encore largement méconnus. Les marqueurs physiopathologiques permettent d'identifier les protéinopathies en cause. Le dosage des biomarqueurs protéiques dans le liquide cérébro-spinal (LCS) est utilisé en pratique clinique. Réservée à la recherche, l'utilisation de radiotraceurs spécifiques en tomographie par émission de positons (TEP), tels que le [^{11}C]-PiB et le [^{18}F]-flortaucipir, permet de quantifier et localiser les dépôts de peptide amyloïde fibrillaire et la tauopathie. Ce travail de thèse a pour objectif principal d'étudier l'intérêt diagnostique et pronostique des imageries couplées amyloïde et tau en TEP dans la MA et les maladies apparentées.

La première partie a porté sur l'apport diagnostique des imageries amyloïde et tau chez des patients présentant un syndrome amnésique de type hippocampique isolé évocateur d'une MA débutante. Une proportion importante de patients avait des imageries amyloïde et tau négatives, ne répondant donc pas à la définition physiopathologique de la MA. Ils étaient classés comme *suspected non-AD pathophysiology* (SNAP). Quelques patients ayant une imagerie amyloïde négative présentaient une fixation du traceur tau limitée aux lobes temporaux internes, évocatrice de possible *primary age-related tauopathy* (PART). Le profil neuropsychologique et le volume hippocampique étaient similaires entre les groupes SNAP et MA à l'inclusion. Le suivi longitudinal à 2 ans a révélé une évolution clinique plus défavorable dans le groupe MA et une évolution de l'atrophie corticale à prédominance temporo-pariétale dans la MA et à prédominance frontale chez les SNAP. Ces résultats soulignent donc l'hétérogénéité moléculaire du syndrome amnésique hippocampique, qui semble avoir des conséquences sur le pronostic chez ces patients.

Nous avons ensuite étudié l'utilité diagnostique de l'imagerie TEP tau pour la détection de tauopathies non MA chez des patients présentant une dégénérescence frontotemporale comportementale (DFTc), une aphasie primaire progressive de type agrammatique (APPag) ou un syndrome corticobasal (SCB), avec une imagerie amyloïde négative. Pour compenser la plus faible affinité du flortaucipir pour les tauopathies non MA, nous avons utilisé une fenêtre tardive d'acquisition, permettant dans la MA de renforcer la fixation spécifique dans les régions riches en lésions tau. Dans la DFTc, l'APPag et le SCB, nous avons ainsi pu détecter une fixation du traceur tau dans des régions concordantes avec les phénotypes cliniques considérés. Cette fenêtre tardive semble aussi atténuer la fixation non spécifique du flortaucipir dans les noyaux gris centraux chez tous les sujets, améliorant donc potentiellement l'interprétation des fixations pathologiques dans ces régions.

Dans la troisième partie de cette thèse, nous avons étudié l'utilité de l'imagerie amyloïde et tau en TEP comme outils de pronostic et de compréhension physiopathologique de la MA. Nous avons mis en évidence un lien fort entre la fixation initiale du flortaucipir et l'évolution cognitive sur 2 ans évaluée dans différents domaines cognitifs, ce qui n'était le cas ni avec l'imagerie amyloïde ou les biomarqueurs du LCS, ni avec l'IRM. Pour chaque domaine cognitif, ces associations entre TEP tau et évolution des troubles prédominaient dans les régions cérébrales qui leur sont classiquement associées. Ce résultat permet d'approfondir la compréhension de la relation entre tauopathie et neurodégénérescence dans la physiopathologie de la MA.

Ce travail de thèse contribue à mieux préciser l'utilité de l'imagerie amyloïde et tau en TEP dans les pathologies neurodégénératives cognitives en tant qu'outils de diagnostic précoce et de pronostic, afin de développer de nouvelles pistes thérapeutiques et d'améliorer la conception des essais cliniques.

Mots-clés : maladie d'Alzheimer ; dégénérescence fronto-temporale ; tauopathie ; tomographie par émission de positons ; IRM ; diagnostic biologique ; marqueurs pronostiques.

Abstract

***In vivo* detection of fibrillar amyloid and tau proteins by positron emission tomography in Alzheimer's disease and related disorders**

Cognitive neurodegenerative diseases, first and foremost Alzheimer's disease (AD), have in common the accumulation of abnormal proteins in the brain, the mechanisms of which are still largely unknown. Pathophysiological markers allow the identification of the proteinopathies involved. The determination of protein biomarkers in the cerebrospinal fluid (CSF) is used in clinical practice. The use of specific radiotracers in positron emission tomography (PET), such as [¹¹C]-PiB and [¹⁸F]-flortaucipir, is reserved for research and allows the quantification and localization of fibrillar amyloid deposits and tauopathy. The main objective of this work is to study the diagnostic and prognostic interest of coupled amyloid and tau PET imaging in AD and related diseases.

The first part focused on the diagnostic contribution of amyloid and tau imaging in patients with an isolated amnesic syndrome of the hippocampal type suggestive of early AD. A significant proportion of patients had negative amyloid and tau PET, thus not meeting the pathophysiological definition of AD. They were classified as suspected non-AD pathophysiology (SNAP). A few patients with negative amyloid imaging had tau tracer fixation limited to the medial temporal lobes, suggestive of possible primary age-related tauopathy (PART). Neuropsychological profile and hippocampal volume were similar between SNAP and AD groups at inclusion. Longitudinal follow-up at 2 years revealed a worse clinical course in the AD group with a predominantly temporoparietal cortical atrophy progression in AD and a predominantly frontal atrophy progression in SNAP. These results thus highlight the molecular heterogeneity of the amnesic syndrome of the hippocampal type, which seems to have prognostic consequences in these patients.

We next investigated the diagnostic utility of tau PET imaging for the detection of non-AD tauopathies in patients with behavioral variant frontotemporal degeneration (bvFTD), agrammatic primary progressive aphasia (AgPPA), or corticobasal syndrome (CBS) with negative amyloid imaging. To compensate for the lower affinity of flortaucipir for non-AD tauopathies, we used a late acquisition window, allowing in AD to enhance specific binding in tau lesion-rich regions. In bvFTD, AgPPA and CBS, we were able to detect tau tracer binding in regions consistent with the clinical phenotypes considered. This late time window also seems to attenuate the non-specific binding of flortaucipir in the basal ganglia in all subjects, thus potentially improving the interpretation of pathological binding in these regions.

In the third part of this work, we investigated the utility of amyloid and tau PET imaging as tools for prognosis and pathophysiological understanding of AD. We found a strong association between initial flortaucipir uptake and 2-year cognitive outcome assessed in different cognitive domains, which was not the case with either amyloid imaging or CSF biomarkers, nor with MRI. For each cognitive domain, these associations between tau PET and the cognitive progression were predominant in the brain regions classically associated with them. This result provides a deeper understanding of the relationship between tauopathy and neurodegeneration in the pathophysiology of AD.

This work contributes to better clarify the usefulness of amyloid and tau PET imaging in cognitive neurodegenerative pathologies as early diagnostic and prognostic tools, in order to develop new therapeutic strategies and improve the design of clinical trials.

Key words: Alzheimer's disease; frontotemporal degeneration; tauopathy; positron emission tomography; MRI; biological diagnosis; prognostic markers.

Travaux en rapport avec le travail de thèse

Publications :

Lagarde J, Olivieri P, Caillé F, Gervais P, Baron JC, Bottlaender M, Sarazin M. [¹⁸F]-AV-1451 Tau PET imaging in Alzheimer's Disease and suspected non-AD tauopathies using a late acquisition time window. *J Neurol* 2019;266(12):3087-3097. [IF 2018/2019: 4.204]

Lagarde J, Olivieri P, Tonietto M, Gervais P, Comtat C, Caillé F, Bottlaender M, Sarazin M. Distinct amyloid and tau PET signatures are associated with diverging clinical and imaging trajectories in patients with amnesic syndrome of the hippocampal type. *Transl Psychiatry* 2021;11(1):498. [IF 2020/2021: 6.222]

Lagarde J, Olivieri P, Tonietto M, Tissot C, Rivals I, Gervais P, Caillé F, Moussion M, Bottlaender M, Sarazin M. Tau PET imaging predicts cognitive decline and brain atrophy progression in early Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 2022 (in press). [IF 2020/2021: 10.283]

Communications affichées en congrès :

Julien Lagarde, Pauline Olivieri, Bertrand Kuhnast, Fabien Caillé, Philippe Gervais, Michel Bottlaender, Marie Sarazin. Tau PET imaging in patients with progressive amnesia not due to Alzheimer's disease. *Alzheimers Association international conference 2018, Chicago, USA.*

Julien Lagarde, Pauline Olivieri, Lorraine Hamelin, Romain Valabrègue, Fabien Caillé, Philippe Gervais, Michel Bottlaender, Marie Sarazin. Tau PET imaging, MRI and cognitive progression in subjects with progressive amnesia and suspected non-Alzheimer pathophysiology (SNAP). *Alzheimers Association international conference 2020.*

Autres publications réalisées pendant la durée de la thèse :

- Dong Y, **Lagarde J**, Xicota L, Corne H, Chantran Y, Chaigneau T, Crestani B, Bottlaender M, Potier MC, Aucouturier P, Dorothée G, Sarazin M, Elbim C. Neutrophil hyperactivation correlates with Alzheimer's disease progression. *Ann Neurol* 2018;83:387-405. [IF 2018/2019 : 9.496]

- 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;141(6):1855-1870. [IF 2018/2019 : 11.814]

- Flanagan EC, **Lagarde J**, Hahn V, Guichart-Gomez E, Sarazin M, Hornberger M, Bertoux M. Executive and social-cognitive determinants of environmental dependency syndrome in behavioral frontotemporal dementia. *Neuropsychology* 2018;32(4):377-384. [IF 2018/2019 : 2.477]

- Saracino D, Sellami L, Clot F, Camuzat A, Lamari F, Rucheton B, Benyounes I, Roué-Jagot C, **Lagarde J**, Sarazin M, Jornea L, Forlani S, LeGuern E, Dubois B, Brice A, Le Ber I. The missense p.Trp7Arg mutation in GRN gene leads to progranulin haploinsufficiency. *Neurobiol Aging* 2020;85:154.e9-154.e11. [IF 2018/2019 : 4.398]

- Olivieri P*, **Lagarde J***, Lehericy S, Valabrègue R, Michel A, Macé P, Caillé F, Gervais P, Bottlaender M, Sarazin M. Early alteration of the locus coeruleus in phenotypic variants of Alzheimer's disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6(7):1345-1351. [IF 2018/2019 : 4.656]

- Bertoux M, **Lagarde J**, Corlier F, Hamelin L, Mangin JF, Colliot O, Chupin M, Braskie MN, Thompson PM, Bottlaender M, Sarazin M. Sulcal morphology in Alzheimer's disease:

- an effective marker of diagnosis and cognition. *Neurobiol Aging* 2019;84:41-49. [IF 2018/2019 : 4.398]
- Mandia D, Plaze M, Le Ber I, Ewenczyk C, Morin A, Carle G, Consoli A, Degardin A, Amad A, Moreau C, Anheim M, Tranchant C, Mélé N, Roue-Jagot C, **Lagarde J**, Sarazin M, Hamelin L, Ellul P, Pagan C, Pettazzoni M, Bekri S, Belliard S, Goizet C, Wallon D, Lamari F, Nadjar Y. High diagnostic value of plasma Niemann-Pick type C biomarkers in adults with selected neurological and/or psychiatric disorders. *J Neurol* 2020;267(11):3371-3377. [IF 2018/2019: 4.204]
 - Lavisse S, Goutal S, Wimberley C, Tonietto M, Bottlaender M, Gervais P, Kuhnast B, Peyronneau MA, Barret O, **Lagarde J**, Sarazin M, Hantraye P, Thiriez C, Remy P. Increased microglial activation in patients with Parkinson disease using [¹⁸F]-DPA714 TSPO PET imaging. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;82:29-36. [IF 2019/2020: 3.926]
 - Olivieri P, Hamelin L, **Lagarde J**, Hahn V, Guichart-Gomez E, Roué-Jagot C, Sarazin M. Characterization of the initial complaint and care pathways prior to diagnosis in very young sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2021;13(1):90. [IF 2019/2020: 6.116]
 - Wallon D, Boluda S, Rovelet-Lecrux A, Thierry M, **Lagarde J**, Miguel L, Lecourtois M, Bonnevalle A, Sarazin M, Bottlaender M, Mula M, Marty S, Nakamura N, Schramm C, Sellal F, Jonveaux T, Heitz C, Le Ber I, Epelbaum S, Magnin E, Zarea A, Rousseau S, Quenez O, Hannequin D, Clavaguera F, Champion D, Duyckaerts C, Nicolas G. Clinical and neuropathological diversity of tauopathy in MAPT duplication carriers. *Acta Neuropathol* 2021;142(2):259-278. [IF 2019/2020: 14.251]
 - Haeger A, Bottlaender M, **Lagarde J**, Porciuncula Baptista R, Rabrait-Lerman C, Luecken V, Schulz JB, Vignaud A, Sarazin M, Reetz K, Romanzetti S, Boumezbeur F. What can 7T sodium MRI tell us about cellular energy depletion and neurotransmission in Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement* 2021;17(11):1843-1854. [IF 2020/2021: 21.566]
 - Morin A, Pressat-Laffouilhere T, Sarazin M, **Lagarde J**, Roue-Jagot C, Olivieri P, Paquet C, Cognat E, Dumurgier J, Pasquier F, Lebouvier T, Ceccaldi M, Godefroy O, Martinaud O, Grosjean J, Zarea A, Maltête D, Wallon D. Telemedicine in French Memory Clinics During the COVID-19 Pandemic. *J Alzheimers Dis* 2021 Dec 30. doi: 10.3233/JAD-215459. [IF 2020/2021: 4.472]

Remerciements

Je tiens à adresser mes sincères remerciements au Pr Olivier Martinaud et au Pr Vincent Deramecourt, qui m'ont fait l'honneur d'accepter la lourde tâche que constitue le rôle de rapporteur de ce travail.

Je remercie également le Pr Florence Pasquier, le Dr Gaël Chételat, le Pr Aurélie Kas, et le Pr Jean-Christophe Corvol, pour avoir accepté d'examiner ce travail et d'apporter à ce jury de thèse leur avis éclairé et leur grande compétence.

Je remercie le Pr Marie Sarazin, qui m'a fait confiance à un moment où mon avenir professionnel peinait à se dessiner et où rien n'était tout tracé en me proposant de participer à la création d'un nouveau service de neurologie cognitive à l'hôpital Sainte-Anne. Depuis, le service de Neurologie de la mémoire et du langage a grandi, et est devenu un lieu propice au travail d'équipe et à la bonne prise en charge des patients. Elle anime ce service hospitalier ainsi que notre équipe de recherche avec un enthousiasme et une clairvoyance, qui sont pour moi une source d'inspiration permanente. Je lui dois l'essentiel de ce que je sais sur les pathologies neurodégénératives cognitives, tant sur le plan de la prise en charge clinique, à laquelle elle m'a initié, que du raisonnement scientifique. Son amitié et son soutien me sont précieux.

Je remercie également le Dr Michel Bottlaender, qui coordonne la recherche clinique au sein du laboratoire d'imagerie biomédicale multimodale Paris Saclay (Biomaps) au SHFJ. J'ai pu me rendre compte au fil de ces années combien travailler avec Michel est à la fois un honneur et un plaisir, tant il sait, au sein d'un centre dont il contribue largement à l'excellence scientifique, cultiver les qualités humaines d'humilité et de bienveillance qui le caractérisent. Je suis heureux d'avoir croisé sa route grâce à la collaboration de longue date qu'il entretient avec Marie Sarazin, et espère pouvoir continuer à travailler avec lui le plus longtemps possible.

Je tiens aussi à remercier toute l'équipe médicale de notre service à l'hôpital Ste Anne, en particulier le Dr Carole Roué-Jagot, le Dr Pauline Olivieri, le Dr Lorraine Hamelin, qui est partie vers d'autres horizons l'an dernier, et le Dr Camille Noiray, qui nous a rejoints plus récemment. Travailler à leurs côtés au quotidien est à la fois un immense plaisir et une source de stimulation permanente, qui contribue à maintenir notre niveau d'exigence dans la prise en charge des patients. Elles ont aussi contribué, par leur esprit d'équipe, à créer les conditions propices à la réalisation de ce travail de thèse en parallèle de l'activité clinique, ce dont je les remercie de tout cœur.

L'ensemble de l'équipe soignante de notre service doit également être remerciée pour son travail exemplaire au quotidien au service des patients et de leurs proches : les neuropsychologues Valérie Hahn, Elodie Guichart-Gomez, Damian Justo, Christina Rogan, notre infirmière Danielle Vey, notre aide-soignant Jean-Baptiste Vitart, secondé par Paméla Coquillas, notre assistant social Pierre Arnoulin, et nos secrétaires, qui se sont succédé ces derniers temps, en particulier Mireille Chami.

Je remercie les ARC/neuropsychologues, qui ont veillé et contribué successivement au bon déroulement du protocole Shatau7 : Adeline Michel, Pierre Macé, et Aurélie Debellemanière.

Je remercie l'équipe du Service Hospitalier Frédéric Joliot, dirigé par le Pr Vincent Lebon, en particulier Nicolas Tournier, qui dirige l'équipe Neuroimagerie pharmacologique au sein de laquelle il nous a accueillis chaleureusement.

Je remercie particulièrement Matteo Tonietto, qui a été d'une aide précieuse pour certains des travaux de cette thèse.

Je remercie les autres membres de l'équipe, avec qui nous avons des échanges réguliers, notamment Sébastien Goutal, Maud Goislar, Louise Breuil, Sébastien Rodrigo, Viviane Bouilleret, Claire Leroy.

Merci à l'ensemble des équipes du SHFJ, qui ont contribué directement à l'acquisition des données traitées dans cette thèse : les infirmières Christine Baron et Christine Manciot, Philippe Gervais, radiopharmacien, Fabien Rastello et Georges Willoquet, pour leur aide informatique et leur grande disponibilité, les radiochimistes, notamment Fabien Caillé et Bertrand Kuhnast et les techniciens chimistes Françoise Hinnen et Stéphane Demphel.

Je remercie les autres collègues chercheurs avec qui nous avons régulièrement des échanges et des collaborations fructueux : Guillaume Dorothee, Pierre Aucouturier, Carole Elbim, Marie-Claude Potier, Maxime Bertoux, Fabian Corlier.

Je remercie les patients et leurs familles, qui se prêtent à ces recherches avec beaucoup d'altruisme, et qui contribuent à faire avancer les connaissances scientifiques.

A ma famille :

A Corina, pour tout ce que nous partageons depuis pas mal d'années maintenant, et pour ton soutien indéfectible. Je t'aime.

A ma mère, tu es la personnification de l'affection, du courage et de l'abnégation, et depuis toujours mon premier soutien et ma référence en tous domaines. Tu m'as élevé et m'as aidé à grandir. Je te dois tant ...

A Victor, mon petit frère, auprès de qui le rôle d'aîné me tenait à cœur durant notre enfance, sans que cela m'ait conduit cependant à toujours me montrer exemplaire et à t'épargner certains mauvais traitements ... Je suis heureux et impressionné de voir l'homme que tu es devenu.

A mon Parrain Jean, qui a toujours été présent, et a stimulé en moi le goût de la connaissance, des voyages, et la curiosité intellectuelle.

A mon filleul Gabriel, auprès de qui j'espère pouvoir jouer le même rôle, et à sa famille : ses parents Emilie et Nicolas, et ses frère et sœur, Louise et Sacha.

A mes oncles et tantes, et à mes cousins et cousines.

A la mémoire de mes grands-parents, que j'ai eu la chance de bien connaître, et qui m'ont toujours soutenu par leur affection sans faille.

A la mémoire de mon père, trop tôt disparu, mais dont je ressens à chaque instant la présence à mes côtés.

Table des matières

Résumé	2
Travaux en rapport avec le travail de thèse	4
Remerciements	6
Table des matières	8
Liste des figures	11
Liste des tableaux	12
Liste des principales abréviations	13
Introduction	15
1. Principaux critères diagnostiques cliniques des maladies neurodégénératives cognitives	16
2. L'approche topographique	20
2.1. IRM cérébrale	20
2.2. Imagerie métabolique en TEP	21
3. Diagnostic étiologique	26
3.1. Un diagnostic probabiliste	26
3.2. Hétérogénéité clinique et neuropathologique des maladies neurodégénératives cognitives	29
4. Un diagnostic clinico-biologique	31
4.1. Les biomarqueurs physiopathologiques de la MA	32
4.2. Biomarqueurs protéiques du LCS	34
4.3. L'imagerie amyloïde en TEP	38
4.3.1. Traceurs utilisés	38
4.3.2. Définitions et méthodes d'analyse	39
4.3.3. Principaux résultats obtenus dans la MA	40
5. Physiopathologie de la protéine tau	42
5.1. Rôle physiologique	44
5.2. Modifications post-traductionnelles	45
5.3. Agrégation de la protéine tau anormale	45
5.4. Les formes solubles de la protéine tau anormale	48
5.5. Propagation de la protéine tau anormale	48
6. L'imagerie de la protéine tau en TEP	49
6.1. Traceurs utilisés	49
6.2. Méthodes d'analyse	52
6.3. Principaux résultats dans la MA	53
6.4. Principaux résultats dans les tauopathies non MA : revue de la littérature	54
6.4.1. Imagerie TEP tau dans les DFT	54
6.4.2. Imagerie TEP tau dans les DCB	57
6.4.3. Imagerie TEP tau dans les PSP	59
6.4.4. Imagerie TEP tau dans les APP	61
6.5. Intégration de l'imagerie tau dans l'approche diagnostique	63
7. Marqueurs tau plasmatiques	64
8. Relations entre TEP tau et dosages de la protéine tau dans le sang et le LCS	65

9. L'intérêt de la combinaison des biomarqueurs pour affiner la compréhension des mécanismes de la MA	66
10. Soigner sans guérir	67
Contributions expérimentales	68
1. Principaux Objectifs	68
2. PARTIE 1 : La TEP tau en tant que marqueur diagnostique. Etude de l'hétérogénéité moléculaire du syndrome amnésique de type hippocampique	71
2.1. Introduction	71
2.1.1. L'hétérogénéité neuropathologique du syndrome amnésique de type hippocampique	71
2.1.2. Le concept de SNAP	73
2.1.3. Distinction in vivo de la MA et des SNAP	73
2.1.4. L'importance de l'étude de phénotypes cliniques bien définis au stade de MCI	74
2.1.5. Utilisation de la TEP tau dans le MCI amnésique	75
2.2. Objectifs / hypothèses	76
2.3. Méthodes	76
2.3.1. Population	76
2.3.2. Examens pratiqués	78
2.3.3. Définition des régions d'intérêt pour les analyses IRM et TEP	81
2.3.4. Définition de la signature moléculaire MA	83
2.3.5. Statistiques	84
2.4. Résultats : Article 1	84
2.5. Analyses complémentaires non publiées	99
2.5.1. Analyse individuelle du volume des différents VOI	99
2.5.2. Confrontation de la classification TEP à celle des biomarqueurs du LCS	101
2.6. Discussion	103
2.6.1. Principaux résultats de l'étude	103
2.6.2. Distinction des MA et des SNAP à l'inclusion	103
2.6.3. Données cliniques et IRM longitudinales	104
2.6.4. TEP tau longitudinale	104
2.6.5. Hétérogénéité moléculaire des SNAP	105
2.6.6. Détection d'une possible tauopathie non MA circonscrite	106
2.6.7. Apport de l'imagerie tau dans le diagnostic des amnésies progressives	106
2.6.8. Forces de l'étude	107
2.6.9. Limites de l'étude	108
3. PARTIE 2 : La TEP tau en tant que marqueur diagnostique. Détection <i>in vivo</i> des tauopathies non MA supposées	109
3.1. Introduction	109
3.2. Objectifs/hypothèses	110
3.3. Méthodes	111
3.3.1. Population	111
3.3.2. Examens pratiqués	112
3.3.3. Définition des régions d'intérêt	112
3.3.4. Méthode de quantification de la fixation du traceur tau	113
3.3.5. Statistiques	116
3.4. Résultats : Article 2	116
3.5. Analyses complémentaires non publiées	128
3.5.1. Données supplémentaires chez les patients DFT	128
3.5.2. Données supplémentaires chez les PSP/DCB	129
3.5.3. Analyse au temps d'acquisition tardif chez les SNAP amnésiques	131
3.5.4. Effet de la fenêtre d'acquisition tardive sur la fixation corticale et dans les noyaux gris centraux	132
3.6. Discussion	134
3.6.1. Principaux résultats de l'étude	134
3.6.2. Interprétation des résultats obtenus dans la MA	135
3.6.3. Application de cette méthode à la détection des tauopathies non MA supposées	136
3.6.4. Imagerie tau dans les protéinopathies TDP-43 avérées ou suspectées	137

3.6.5.	Imagerie tau chez un patient présentant une mutation MAPT	138
3.6.6.	Temps d'acquisition tardif et fixation dans les noyaux gris centraux	138
3.6.7.	Forces de l'étude	139
3.6.8.	Limites de l'étude	140
4.	PARTIE 3 : La TEP tau en tant qu'outil de pronostic et de compréhension de la physiopathologie de la MA	141
4.1.	Introduction	141
4.1.1.	Hétérogénéité de la MA	141
4.1.2.	L'absence de marqueur pronostique fiable	142
4.1.3.	Différencier pronostic dans la MA et « prédiction » du diagnostic de MA	143
4.2.	Objectifs / hypothèses	143
4.3.	Méthodes	144
4.3.1.	Population	144
4.3.2.	Examens pratiqués	145
4.3.3.	Paramètres d'évaluation cognitive	146
4.3.4.	Prédicteurs	146
4.3.5.	Statistiques	146
4.4.	Résultats : Article 3	147
4.5.	Discussion	157
4.5.1.	Principaux résultats de l'étude	157
4.5.2.	Importance des tests cognitifs utilisés	157
4.5.3.	Enseignements concernant la relation entre biomarqueurs du LCS et TEP tau	157
4.5.4.	Enseignements concernant la relation entre tauopathie et neurodégénérescence	158
4.5.5.	Forces de l'étude	158
4.5.6.	Limites de l'étude	160
	Conclusions et Perspectives	161
1.	Synthèse des principaux résultats	161
2.	Perspectives en lien direct avec ce travail de thèse	165
2.1.	Améliorer la distinction entre MA et SNAP au stade de MCI, et mieux préciser l'hétérogénéité biologique des SNAP	165
2.2.	Détection des tauopathies non MA et intérêt de la fenêtre d'acquisition plus tardive	165
2.3.	Etude de la valeur pronostique de la TEP tau et compréhension physiopathologique dans la MA	169
2.4.	TEP-tau et marqueurs de neurodégénérescence	171
3.	Perspectives à plus long terme	171
3.1.	Mieux appréhender in vivo la diversité de la pathologie tau et des autres protéinopathies	172
3.2.	L'importance d'études longitudinales multimodales	173
3.3.	Les différentes façons d'apprécier la neurodégénérescence	173
3.4.	L'étude du métabolisme cellulaire	174
3.5.	Cibler d'autres processus impliqués dans les maladies neurodégénératives	175
3.6.	L'importance de la neuroinflammation	176
3.7.	Vers une évolution de la classification des maladies neurodégénératives et une médecine personnalisée	177
	Bibliographie	178

Liste des figures

Figure 1. Principe de la TEP	22
Figure 2. TEP-FDG : exemples des anomalies rencontrées dans les principaux phénotypes cliniques (issue de Lagarde et al, 2021b, reproduit avec la permission de Elsevier Masson).....	24
Figure 3. Illustration de la progression de la pathologie amyloïde fibrillaire dans la MA (d'après Lagarde et al, 2021a)	27
Figure 4. Illustration des stades de la topographie des DNF dans la MA (issue de Braak et al, 2011)	27
Figure 5. Illustration de la situation en pratique clinique pour le diagnostic des maladies neurodégénératives	28
Figure 6. Illustration des relations entre phénotype clinique et mécanisme physiopathologique	29
Figure 7. Les questions restant en suspens dans la physiopathologie de la MA (issue de Sarazin et al., 2016)	43
Figure 8. Représentation du gène <i>MAPT</i> et des isoformes de la protéine tau (issue de Wang & Mandelkow, 2016)	45
Figure 9. Structure chimique du tracer tau Flortaucipir (d'après Villemagne & Okamura, 2016)	50
Figure 10. Imagerie amyloïde et tau dans la MA (Issue de Lagarde et al, 2021b, reproduit avec la permission de Elsevier Masson)	53
Figure 11. Schéma des différentes visites réalisées dans le cadre du protocole Shatau7-IMATAU	70
Figure 12. Délimitation de la région de référence pour l'imagerie TEP	81
Figure 13. Relation entre classification TEP et biomarqueurs du LCS	102
Figure 14. Illustration des cas présentant des biomarqueurs du LCS d'interprétation difficile	102
Figure 15. Evolution de la fixation corticale et du SUVr tau au cours du temps	115
Figure 16. Exemple de l'évolution de la fixation corticale chez un patient MA (d'après Wimberley et al., 2018)	115
Figure 17. TEP tau dans la DFT de type sémantique	129
Figure 18. TEP tau chez les PSP/DCB	130
Figure 19. TEP tau dans l'APP agrammatique	131
Figure 20. TEP tau chez les patients SNAP amnésiques	132
Figure 21. SUVr tau dans les régions corticale chez l'ensemble des sujets étudiés	133
Figure 22. SUVr tau dans les noyaux gris centraux chez l'ensemble des sujets étudiés ...	134
Figure 23. Tentative de synthèse de l'utilisation potentielle de l'imagerie TEP amyloïde et tau en pratique clinique	183
Figure 24. Denoising des images TEP tau	185
Figure 25. Corrélations entre TEP tau et cognition en fenêtre d'acquisition tardive	186
Figure 26. Analyses prédictives en fenêtre d'acquisition tardive	187

Liste des tableaux

Tableau 1. Critères diagnostiques d'APP (d'après Mesulam et al., 2001)	18
Tableau 2. Critères de diagnostic clinique des différentes variantes d'APP (d'après Gorno-Tempini et al., 2011)	19
Tableau 3. Critères centraux du syndrome clinique d'ACP (d'après Crutch et al., 2017).....	19
Tableau 4. Classification des outils du diagnostic de la maladie d'Alzheimer.....	33
Tableau 5. Profil des biomarqueurs du liquide cébrospinal évocateur de maladie d'Alzheimer (d'après Lagarde et al, 2021a)	37
Tableau 6. Description des lésions caractéristiques des différentes tauopathies.....	47
Tableau 7. Imagerie tau dans les DFTc.....	56
Tableau 8. Imagerie tau dans les DCB/SCB.....	58
Tableau 9. Imagerie tau dans les PSP.....	60
Tableau 10. Imagerie tau dans les APP.....	62
Tableau 11. Détail des différentes catégories diagnostiques selon le profil des biomarqueurs comme définies par Jack et al., 2018b	63
Tableau 12. Détail des évaluations réalisées lors de chaque visite dans le cadre du protocole Shatau7.....	79
Tableau 13. Détail des volumes dans les différents VOI chez les patients amnésiques	100

Liste des principales abréviations

A β 42 : Peptide amyloïde 1-42
ACP : Atrophie corticale postérieure
ANCOVA : Analyse de covariance
ApoE : Apolipoprotéine E
APP : Aphasie primaire progressive
APPs : Aphasie primaire progressive de forme sémantique
APPlog : Aphasie primaire progressive de forme logopénique
APPag : Aphasie primaire progressive de forme agrammatique
CAT12 : *Computational Anatomy Toolbox 12*
CDR-(SOB) : *Clinical dementia rating-(sum of the boxes)*
C9orf72 : *Chromosome 9 open reading frame 72*
DCB : Dégénérescence cortico-basale
DFTc : Dégénérescence fronto-temporale de forme comportementale
DLFT : Dégénérescence lobaire fronto-temporale
DNF : Dégénérescence neuro-fibrillaire
ELISA : *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*
FDG : Fluorodesoxyglucose
FLAIR : *Fluid Attenuated Inversion Recovery*
FUS : *Fused in sarcoma*
FWHM : *Full-width at half-maximum*
GRN : *Granulin Precursor*
HRRT : *High Resolution Research Tomograph*
IATI : *Innotest Amyloid Tau Index*
ICG : Index cortical global
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LATE : *Limbic-predominant age-related encephalopathy*
LCS : Liquide cérébrospinal
LGA : *Logan graphical analysis*
MA : Maladie d'Alzheimer
MADRS : *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*
MAO B : Monoamine oxydase B
MAPT : *Microtubule Associated Protein Tau*
MCI : *Mild cognitive impairment*
MCL : Maladie à corps de Lewy
MMSE : *Mini-mental State Examination*
MP-RAGE : *Magnetization-prepared rapid gradient echo*
PART : *Primary age-related tauopathy*
PiB : *Pittsburgh Compound B*
PSP : Paralyse supranucléaire progressive
P-tau : Protéine tau hyperphosphorylée
RL-RI 16 (FCSRT) : Rappel libre-rappel indicé 16 items (*Free and Cued Selective Reminding Test*)
ROC : *Receiver Operating Characteristic*
RTM : *Reference tissue model*
SCB : Syndrome corticobasal
SH : Sclérose hippocampique
SHFJ : Service hospitalier Frédéric Joliot

SNAP : *Suspected non-AD pathophysiology*
SPECT : *Single photon-emission computed tomography*
SPM : *Statistical parametric mapping*
SUV : *Standardized uptake value*
SUV_r : *Standardized uptake value ratio*
SV2A : *Synaptic vesicle glycoprotein 2A*
TDP-43 : *TAR DNA-binding protein 43*
TEP : *Tomographie par émission de positons*
TNM : *Classification Tumor Node Metastase*
VH : *Volume hippocampique*
VOI : *Volume of interest*
V_T : *Volume de distribution*
WAIS : *Wechsler Adult Intelligence Scale*

Introduction

Le nombre de patients présentant un trouble cognitif majeur est estimé à 50 millions d'individus dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé, dont la majorité (60 à 70%) est atteinte d'une maladie d'Alzheimer (MA). En France, la prévalence de la MA est d'au moins 900.000 malades, avec une incidence d'environ 250.000 nouveaux cas par an, la maladie impactant directement, en incluant les aidants, entre 2 et 3 millions de personnes. Les maladies neurodégénératives cognitives, au premier rang desquelles la MA, constituent donc un enjeu de santé publique majeur, nécessitant des efforts considérables pour mieux en comprendre les mécanismes afin de mieux les diagnostiquer et les soigner par des traitements curatifs, qui font cruellement défaut actuellement.

Bien que la patiente décrite initialement il y a un peu plus de 100 ans par Alois Alzheimer, Augusta D, n'était âgée que d'environ 50 ans au moment de sa maladie, la MA et les maladies apparentées ont été pendant très longtemps assimilées au vieillissement, et regroupées sous le vocable de « démences séniles », ce qui a conduit à un désintérêt de la part des neurologues, et à une absence de prise en compte sérieuse de ces pathologies, tant sur le plan de la prise en charge médicale que de la recherche clinique. Cette situation tend heureusement à évoluer actuellement, malgré la persistance de certaines résistances, à la faveur des avancées scientifiques récentes. C'est dans ce cadre d'une approche scientifique et biologique des pathologies neurodégénératives cognitives que s'inscrit le présent travail.

1. Principaux critères diagnostiques cliniques des maladies neurodégénératives cognitives

Les maladies neurodégénératives cognitives constituent un ensemble de pathologies dominé par la MA, mais non limité à cette dernière, et qui englobe aussi d'autres maladies dites « apparentées » (à la MA). Le raisonnement du médecin devant une plainte cognitive est basé avant tout sur l'examen clinique général et neurologique, ainsi que sur le bilan neuropsychologique, qui permet d'une part d'authentifier d'éventuels troubles cognitifs sous-tendant la plainte pour laquelle le patient consulte, et d'autre part d'en préciser la nature et les caractéristiques, ce qui permet d'aboutir à un diagnostic syndromique. Plusieurs grands syndromes cliniques peuvent ainsi être identifiés, qui ne sont pas exclusifs l'un de l'autre puisqu'ils peuvent parfois coexister chez un même patient, avec cependant le plus souvent une prédominance de l'un d'eux.

On peut citer : le syndrome amnésique, le syndrome frontal cognitif et/ou comportemental, le syndrome corticobasal, caractérisé par l'association de signes d'atteinte corticale (cognitifs) et sous-corticale (moteurs, sous la forme d'un syndrome extrapyramidal), les aphasies primaires progressives (APP), qui peuvent être de différents types, l'atrophie corticale postérieure (ACP), caractérisée par des troubles neuro-visuels au premier plan, et le syndrome bipariétal, caractérisé par l'association de troubles visuo-spatiaux, de troubles praxiques, d'un trouble du langage, et d'un déficit de la mémoire de travail auditivo-verbale (Ross et al., 1996).

Ces « grands syndromes » renvoient de façon préférentielle à certaines hypothèses diagnostiques, bien que, comme nous le verrons plus loin, la correspondance ne soit pas parfaite, ce qui a conduit au développement de critères cliniques diagnostiques pour ces pathologies.

Les phénotypes cliniques observés dans la MA sont le syndrome amnésique épisodique de type hippocampique (MA typique), et l'atrophie corticale postérieure, ou l'aphasie progressive de type logopénique (MA atypique). D'autres présentations rares ont été décrites, comme le syndrome dysexécutif cognitif et/ou comportemental, le syndrome corticobasal ou les autres types d'aphasie progressive (Dubois et al., 2021).

Dans la maladie à corps de Lewy (MCL), on décrit principalement à la phase initiale des troubles attentionnels, des troubles exécutifs et une atteinte des fonctions visuo-perceptives. Le syndrome amnésique n'est pas nécessairement majeur et apparaît souvent dans un second temps. D'autres signes cliniques évocateurs sont associés à l'atteinte cognitive : fluctuations

cognitives et attentionnelles, hallucinations visuelles, troubles du comportement en sommeil paradoxal ou syndrome parkinsonien. Au moins 2 de ces derniers éléments sont nécessaires pour porter le diagnostic de MCL probable. S'il n'y en a qu'un seul, il faut en plus au moins un élément supplémentaire parmi : dénervation dopaminergique confirmée sur l'imagerie des neurones dopaminergiques, anomalie de la scintigraphie myocardique au MIBG, troubles du comportement en sommeil paradoxal confirmés par une polysomnographie (McKeith et al., 2017).

Les critères cliniques de dégénérescence frontotemporale dans sa variante comportementale (DFTc) pouvant conduire au diagnostic de DFTc possible sont l'apparition progressive de façon récurrente d'au moins 3 des signes suivants : désinhibition comportementale, apathie ou inertie, perte d'empathie, comportements persévératifs, stéréotypés ou ritualisés, hyperoralité et modifications du comportement alimentaire, syndrome dysexécutif avec relative préservation de la mémoire épisodique et des fonctions visuo-spatiales (Rascovsky et al., 2011). Des éléments supplémentaires d'imagerie sont nécessaires pour porter le diagnostic de DFTc probable.

La dégénérescence corticobasale (DCB) est avant tout définie par un syndrome corticobasal, caractérisé par la présence de façon asymétrique d'au moins 2 des caractéristiques suivantes : rigidité ou akinésie, dystonie, myoclonies, et au moins 2 des éléments suivants : apraxie gestuelle, déficit sensitif d'origine corticale, phénomène de membre étranger. D'autres phénotypes cliniques plus rares ont cependant été rapportés comme pouvant se rencontrer dans la DCB, tels que (a) un syndrome frontal comportemental et spatial, caractérisé par des troubles exécutifs, comportementaux et/ou visuo-spatiaux, et qui peut sans doute être divisé en une composante frontale, et une composante de type ACP ; (b) une aphasie progressive agrammatique (voir infra), et (c) un syndrome de type paralysie supranucléaire progressive (voir infra). Ces phénotypes moins classiques doivent en principe être associés à une des caractéristiques définissant le syndrome corticobasal pour pouvoir conduire au diagnostic de DCB probable (Armstrong et al., 2013).

Les caractéristiques cliniques principales de la PSP regroupent : les troubles oculomoteurs allant d'un ralentissement des saccades verticales à une paralysie de la verticalité, accompagnés d'ondes carrées et parfois d'une apraxie de l'ouverture des paupières, une instabilité posturale pouvant conduire à des chutes répétées, un syndrome parkinsonien avec parfois un freezing, des troubles cognitifs, avec une aphasie progressive agrammatique et/ou une apraxie de la parole progressive, un syndrome frontal cognitif et/ou comportemental, ou un syndrome corticobasal. Dans ce cadre général, différentes formes de

PSP ont été décrites, selon le/les troubles qui dominent le tableau. Ainsi, en plus de la forme la plus classique appelée syndrome de Richardson, caractérisée par une paralysie oculomotrice et une instabilité posturale conduisant à des chutes fréquentes, on a également décrit une forme dans laquelle le freezing à la marche domine le tableau, une autre où le syndrome parkinsonien est au premier plan, une autre définie par un syndrome frontal prédominant, une où les troubles oculomoteurs sont isolés, une autre où l'instabilité posturale est isolée, une où les troubles de la parole ou du langage sont au premier plan, et une caractérisée par un syndrome corticobasal (Höglinger et al., 2017).

Certains phénotypes cliniques spécifiques connaissent également une définition consensuelle indépendamment de la pathologie sous-jacente, comme par exemple les aphasies primaires progressives (Mesulam et al., 2001 ; Gorno-Tempini et al., 2011) (tableaux 1 et 2) ou l'ACP (Crutch et al., 2017) (tableau 3).

Tableau 1. Critères diagnostiques d'APP (d'après Mesulam et al., 2001)

Critères d'inclusion : Ces 3 critères doivent être présents
1. L'atteinte du langage constitue le trouble clinique principal
2. Le déficit langagier est la principale cause d'altération des activités de vie quotidienne
3. L'aphasie doit être le symptôme principal à l'installation des troubles et pendant la phase initiale de la maladie
Critères d'exclusion : aucun des 4 points ci-dessous ne doit être présent
1. Les troubles sont mieux expliqués par un autre trouble neurologique ou une autre maladie
2. Les troubles cognitifs peuvent être mis en relation avec un trouble psychiatrique
3. Présence initiale au premier plan de troubles de la mémoire épisodique, de la mémoire visuelle et des fonctions visuo-perceptives
4. Troubles du comportement inauguraux et au premier plan

Tableau 2. Critères de diagnostic clinique des différentes variantes d'APP (d'après Gorno-Tempini et al., 2011)

Variante agrammatique	Variante sémantique	Variante logopénique
Au moins un des critères principaux ci-dessous doit être présent	Les 2 critères principaux ci-dessous doivent être présents	Les 2 critères principaux ci-dessous doivent être présents
1. Agrammatisme	1. Trouble de la dénomination	1. Manque du mot en langage spontané et en dénomination
2. Elocution laborieuse avec des erreurs de prononciation et des distorsions (apraxie de la parole)	2. Trouble de la compréhension de mots	2. Trouble de la répétition de phrases
Au moins 2 des 3 éléments ci-dessous doivent être présents	Au moins 3 des éléments ci-dessous doivent être présents	Au moins 3 des éléments ci-dessous doivent être présents
1. Trouble de la compréhension de phrases syntaxiquement complexes	1. Troubles des connaissances conceptuelles, en particulier pour les items peu fréquents et peu familiers	1. Erreurs phonologiques en langage spontané et en dénomination
2. Préservation de la compréhension de mots	2. Dyslexie ou dysorthographe de surface	2. Préservation de la compréhension de mots et des connaissances sémantiques
3. Préservation des connaissances portant sur les objets (sémantique)	3. Répétition préservée	3. Absence de trouble moteur de la parole
	4. Production langagière préservée (syntaxe, aspects moteurs de la parole)	4. Absence d'agrammatisme franc

Tableau 3. Critères centraux du syndrome clinique d'ACP (d'après Crutch et al., 2017)

Début insidieux et évolution progressive de troubles affectant principalement la vision et les autres fonctions cognitives dites « postérieures »
Présence d'au moins 3 des signes cliniques suivants, avec un retentissement sur les activités de la vie quotidienne : Trouble de la perception de l'espace, simultagnosie, trouble de la perception d'objets, apraxie constructive, agnosie environnementale, apraxie oculomotrice, apraxie de l'habillement, ataxie optique, alexie, indistinction droite/gauche, acalculie, apraxie gestuelle, prosopagnosie aperceptive, agraphie, hémianopsie latérale homonyme, agnosie digitale
Relative préservation de la mémoire antérograde, du langage et de la parole, des fonctions exécutives et du comportement

La plupart de ces critères cliniques sont assortis d'un volet d'imagerie permettant de renforcer le diagnostic syndromique en faisant concorder les symptômes avec la topographie des dysfonctionnements cérébraux constatés, et d'écarter les diagnostics différentiels, notamment les lésions cérébrales focales.

2. L'approche topographique

Elle consiste à identifier un syndrome anatomo-fonctionnel sur la base de la congruence entre le profil cognitif et les données de neuroimagerie. Il s'agit de mettre en relation les troubles cognitifs constatés sur le bilan neuropsychologique avec les signes sur l'imagerie cérébrale évocateurs d'une atteinte de régions corticales connues pour être impliquées dans les fonctions cognitives altérées. L'objectif est de s'appuyer sur ce phénotype « topographique » pour orienter le diagnostic.

2.1. IRM cérébrale

Ce paragraphe est issu de l'article Lagarde et al., 2021a :

Outre son intérêt dans le diagnostic différentiel en détectant des causes de troubles cognitifs autres que neurodégénératives, l'IRM renseigne sur l'atrophie cérébrale, notamment des structures temporales médianes telles que l'hippocampe et le cortex entorhinal. Dans la MA, l'atrophie mesurée en IRM est considérée comme un reflet indirect de la progression de la pathologie tau (DeKosky et al., 2011). L'atrophie hippocampique est corrélée à la sévérité du déficit de la mémoire épisodique (Sarazin et al., 2010). [...] Conjointement à l'analyse de l'atrophie temporale médiane, repérer, même visuellement, une atrophie corticale dans d'autres régions cibles de la MA, telle qu'une atrophie pariétale, augmente la valeur prédictive du diagnostic de MA (Likeman et al., 2005). On peut également mettre en évidence des profils d'atrophie corticale caractéristiques des pathologies apparentées. C'est la raison pour laquelle d'autres méthodes d'analyse de l'atrophie corticale, prenant en compte l'ensemble du ruban cortical, sont utilisées et peuvent améliorer la classification diagnostique (Lagarde et al., 2021a).

Cependant les anomalies constatées sur l'IRM sont peu spécifiques, car l'atrophie hippocampique et corticale sont aussi favorisées par l'âge indépendamment de toute maladie, et peuvent être difficiles à détecter au stade débutant des maladies. L'imagerie métabolique en tomographie par émission de positons (TEP) est plus sensible et peut permettre de détecter des anomalies de fonctionnement dans des régions d'aspect normal sur l'IRM.

2.2. Imagerie métabolique en TEP

Ce paragraphe est issu de l'article Lagarde et al., 2021b :

L'imagerie TEP permet d'explorer *in vivo* des processus physiologiques ou pathologiques, tel que le métabolisme neuronal (par le biais du fluorodésoxyglucose (FDG) (Chételat et al., 2020), l'activité de récepteurs synaptiques ou cellulaires, ou des cibles protéiques spécifiques (notamment les protéines amyloïde et tau, voir infra) (Klunk et al., 2004 ; Marquié et al., 2017a). Son principe repose sur les propriétés physiques de radio-isotopes de courte demi-vie émetteurs de positons qui sont incorporés à des ligands (traceurs) spécifiques de la cible à analyser. Lors de sa désintégration naturelle, le radioélément émet un positon qui, après un bref trajet dans la matière biologique (1 à 2 mm en moyenne), rencontre de façon inéluctable un électron. Cette rencontre donne lieu à l'annihilation de la masse des deux particules et à l'émission de deux photons [de même énergie (511 keV) et] de directions opposées. Le tomographe enregistre exclusivement ces deux photons gamma d'annihilation grâce à des couronnes de détecteurs [reliés en coïncidence et centrés sur une fenêtre d'énergie de 511 keV]. Les données brutes sont ensuite reconstruites en images (en corrigeant l'effet d'atténuation des photons dans la matière : crâne, support de tête) (Figure 1).

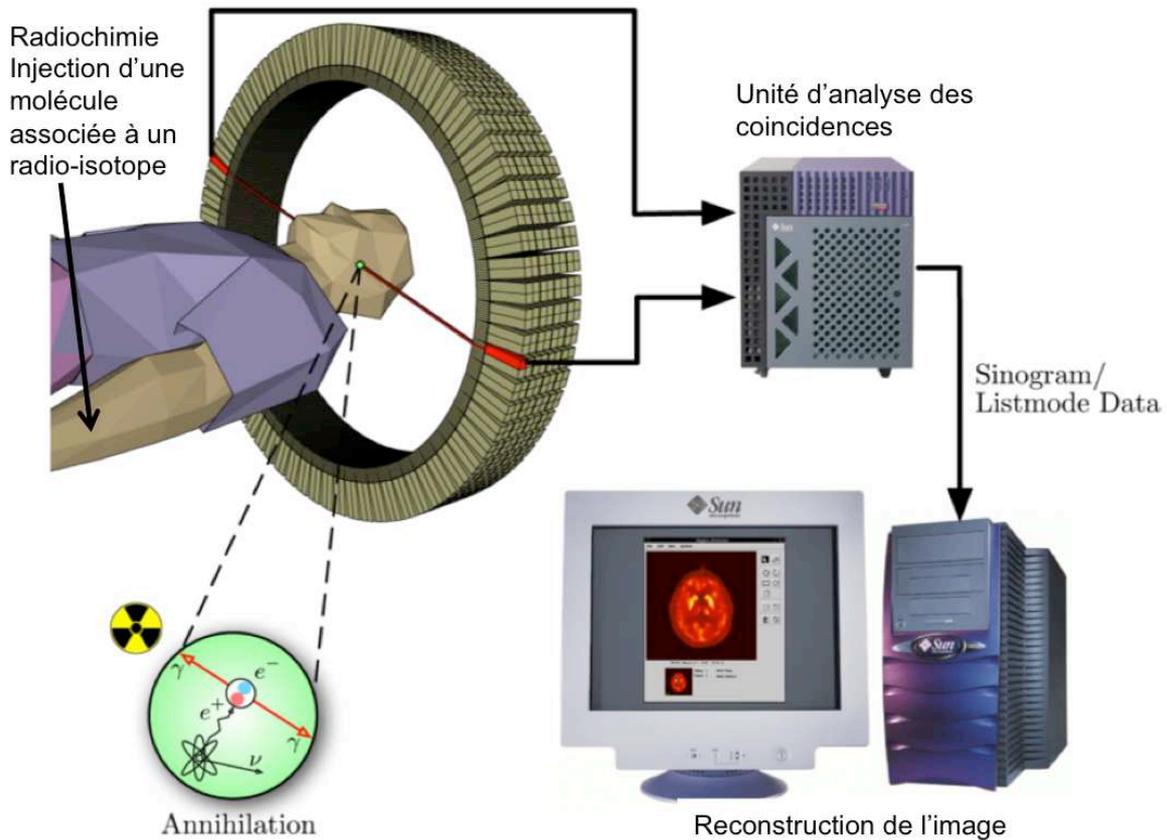


Figure 1. Principe de la TEP : après injection du radiotraceur, celui-ci émet des positons, qui, après un bref trajet, s'annihilent à la rencontre d'un électron en conduisant à l'émission de deux photons de directions opposées. Ces photons sont détectés et un traitement permet de déterminer ceux qui proviennent de la même position (unité d'analyse des coïncidences). Les données sont alors stockées, puis l'image des lieux d'annihilation est reconstruite.

Grace à sa technique de détection, la TEP a une meilleure résolution spatiale (4 à 5 mm) que la *Single photon emission tomography* (SPECT) (8 à 12 mm), où le radio-isotope émet un photon unique dans une seule direction. [...]

Le FDG est un analogue non métabolisable du glucose, principale source d'énergie des cellules. Il est capté de manière active par les cellules mais arrive à une impasse métabolique, ce qui fait qu'il s'accumule dans les cellules de façon proportionnelle à la dépense énergétique, donc à l'activité cellulaire. Cette dernière est directement liée à l'intensité locale de l'activité synaptique glutamatergique (qui représentent environ 90 % des synapses), ainsi que des astrocytes. Une diminution de la fixation de FDG mesurée en TEP dans certaines régions corticales est le reflet d'une altération du fonctionnement de ces régions, parfois même en l'absence d'anomalie

macroscopique ou d'atrophie focale sur l'IRM. L'atteinte métabolique en TEP-FDG précède en effet l'atrophie corticale dans les maladies neurodégénératives. Dans un contexte clinique évocateur, une atteinte bilatérale du cortex associatif postérieur (temporo-pariétal et cingulaire postérieur avec une relative préservation des régions visuelles et sensorimotrices), peut apporter un argument en faveur d'une pathologie corticale de type MA. L'hypométabolisme du précuneus et du cingulum postérieur précéderait l'apparition des symptômes cliniques.

Au-delà du diagnostic de MA, la TEP-FDG peut aider à diagnostiquer les pathologies apparentées, pour lesquelles il n'existe pas actuellement, comme nous le verrons plus loin, de marqueur physiopathologique fiable. Ainsi, une atteinte des régions frontales incluant le cortex orbito-frontal est en faveur d'une dégénérescence fronto-temporale comportementale, l'hypométabolisme pouvant parfois s'étendre plus discrètement aux régions pariétales, un hypométabolisme péri-sylvien gauche ou du pôle temporal gauche est associé aux aphasies primaires progressive de type agrammatique ou sémantique, et une atteinte fortement asymétrique, à prédominance fronto-pariétale, avec parfois une participation sous-corticale peut évoquer une dégénérescence cortico-basale (Figure 2) (Lagarde et al., 2021b).

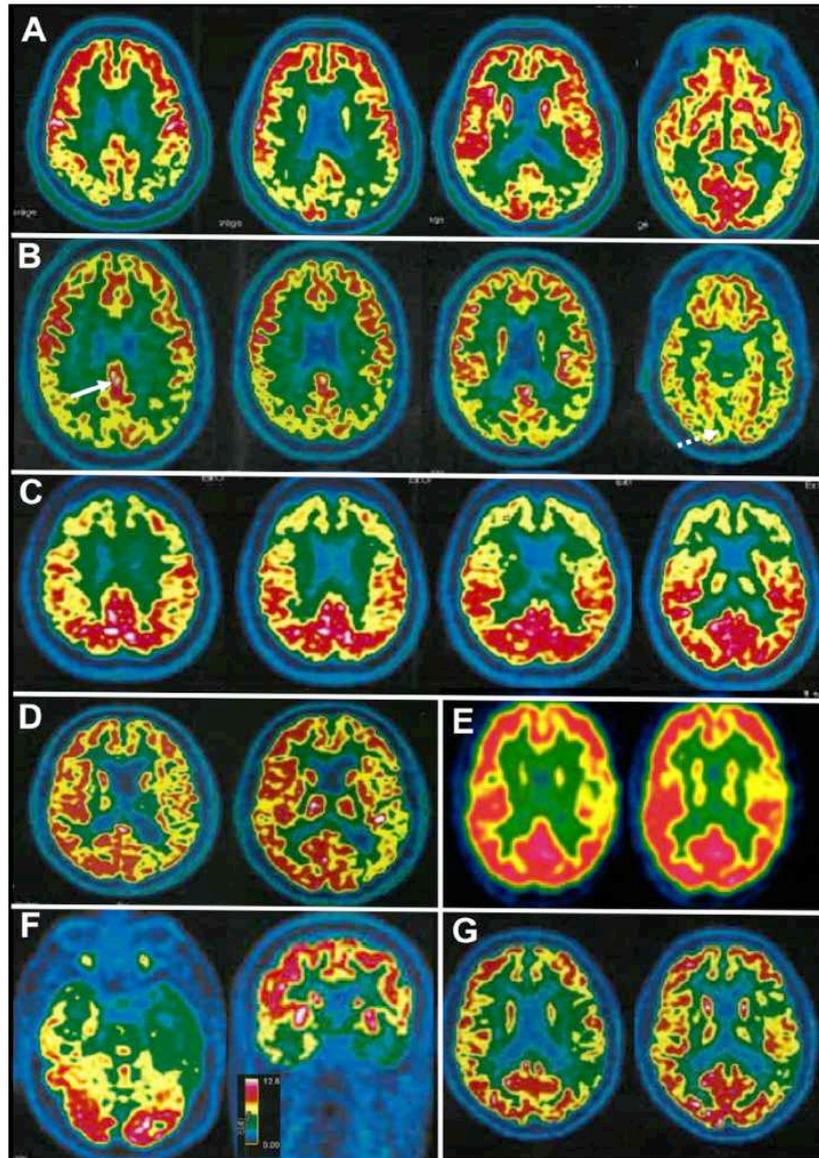


Figure 2. TEP-FDG : exemples des anomalies rencontrées dans les principaux phénotypes cliniques. A : maladie d'Alzheimer typique ; B : maladie à corps de Lewy diffus, à noter la préservation du cingulaire postérieur (cingulate island sign, flèche pleine), et l'atteinte du cortex visuel primaire (flèche en pointillés) ; C : dégénérescence fronto-temporale comportementale, avec un gradient antérieur net, malgré une légère participation pariétale ; D : dégénérescence corticobasale, avec une atteinte fronto-pariétale asymétrique, et une asymétrie des noyaux gris centraux ; E : hypométabolisme péri-sylvien gauche rencontré dans la variante agrammatique d'aphasie primaire progressive ; F : hypométabolisme du pôle temporal gauche rencontré dans la variante sémantique d'aphasie primaire progressive ; G : atteinte temporo-pariétale gauche évocatrice d'une variante logopénique d'aphasie primaire progressive. (Images TEP provenant du service de Médecine Nucléaire, Hôpital de la Salpêtrière, Pr Aurélie Kas – Dr Marie-Odile Habert). Figure issue de Lagarde et al, 2021b.

La TEP-FDG est notamment recommandée pour le diagnostic de MA au stade débutant (stade de troubles cognitifs légers ou *mild cognitive impairment* - MCI), ainsi que pour différencier la MA de la DFT, de la maladie à corps de Lewy ou de la démence vasculaire (mise en relation de l'hypométabolisme avec la localisation des lésions vasculaires séquellaires), dans le cas de présentations cliniques atypiques (langagière ou neuro-visuelle), et pour le diagnostic des syndrome parkinsoniens atypiques. Elle pourrait être recommandée en première intention (après la réalisation du bilan neuropsychologique et de l'IRM cérébrale) lorsqu'une pathologie autre que la MA est suspectée (Chételat et al., 2020). L'intérêt d'une analyse quantitative semi-automatisée en plus de l'analyse visuelle a été souligné (Nobili et al., 2018).

Il a été souligné que la TEP-FDG avait une bonne valeur prédictive négative dans le diagnostic de MA, un profil métabolique non évocateur de MA étant le plus souvent associé avec un diagnostic autre que la MA. On peut cependant parfois avoir des faux positifs, en particulier en cas d'atteinte pariétale prononcée dans certaines DCB (Lesman-Segev et al., 2021).

La suite de ce paragraphe est issue de l'article Lagarde et al, 2021b :

Certaines anomalies métaboliques en TEP-FDG peuvent être évocatrices du mécanisme physiopathologique sous-jacent. Dans la MCL, où une copathologie de type MA est fréquente, l'intensité du *cingulate island sign* (estimée par un ratio entre la fixation du ligand dans le cingulaire postérieur et celle dans le précunéus) a été associée à une plus faible copathologie tau caractéristique de la MA (Graff-Radford et al., 2020). Le *cingulate island sign* a également été décrit dans l'atrophie corticale postérieure en rapport avec une étiologie de type MA, avec cependant une asymétrie fréquente dans l'ACP-MA, contrairement à la MCL (Whitwell et al., 2017).

Dans une étude récente, une atteinte plus prononcée du gyrus temporal inférieur gauche a été décrite dans un sous-groupe d'ACP-MA, alors que le noyau caudé gauche, le cortex préfrontal dorso-latéral droit, l'aire motrice supplémentaire droite et le lobule paracentral étaient plus affectés dans le sous-groupe présentant une ACP non en rapport avec une MA (DCB le plus souvent) (Montembault et al., 2018).

L'utilisation de la TEP-FDG dans le syndrome corticobasal peut aider à en préciser le mécanisme sous-jacent, en distinguant notamment la DCB (atteinte fronto-pariétale incluant l'aire pré-rolandique, ainsi que des noyaux gris centraux), la

paralysie supranucléaire progressive (hypométabolisme frontal mésial et cingulaire antérieur) et la MA (atteinte pariéto-temporale asymétrique incluant le cingulaire postérieur (Pardini et al., 2019).

Une étude récente évaluant le pattern d'hypométabolisme chez des patients amnésiques présentant une sclérose hippocampique TDP-43 et des patients avec une probable MA, a suggéré qu'un hypométabolisme temporel interne plus marqué que celui de la région temporelle inférieure pourrait être un marqueur de sclérose hippocampique (Botha et al., 2018a).

3. Diagnostic étiologique

3.1. Un diagnostic probabiliste

Les maladies neurodégénératives ont en commun la présence d'une accumulation de protéines anormales, dont la nature détermine le diagnostic. Celui-ci ne peut être certain que par la visualisation directe des lésions cérébrales au microscope lors de l'examen post-mortem. Dans la MA, on retrouve l'association des dégénérescences neurofibrillaires (DNF) qui sont dues à l'accumulation intracellulaire de protéine tau (*tubulin-associated unit*) anormalement phosphorylée, et des dépôts extracellulaires de peptide A β 42 (peptide bêta-amyloïde 1-42). La plaque neuritique est une lésion composite, comprenant à la fois un dépôt de peptide A β 42 (le cœur) et des lésions neurofibrillaires (la couronne). Le dépôt amyloïde commence dans le néocortex (phase 1), progresse vers l'hippocampe (phase 2), les noyaux gris centraux (phase 3), le tronc cérébral (phase 4), jusqu'au cervelet (phase 5) (Thal et al., 2002) (Figure 3).

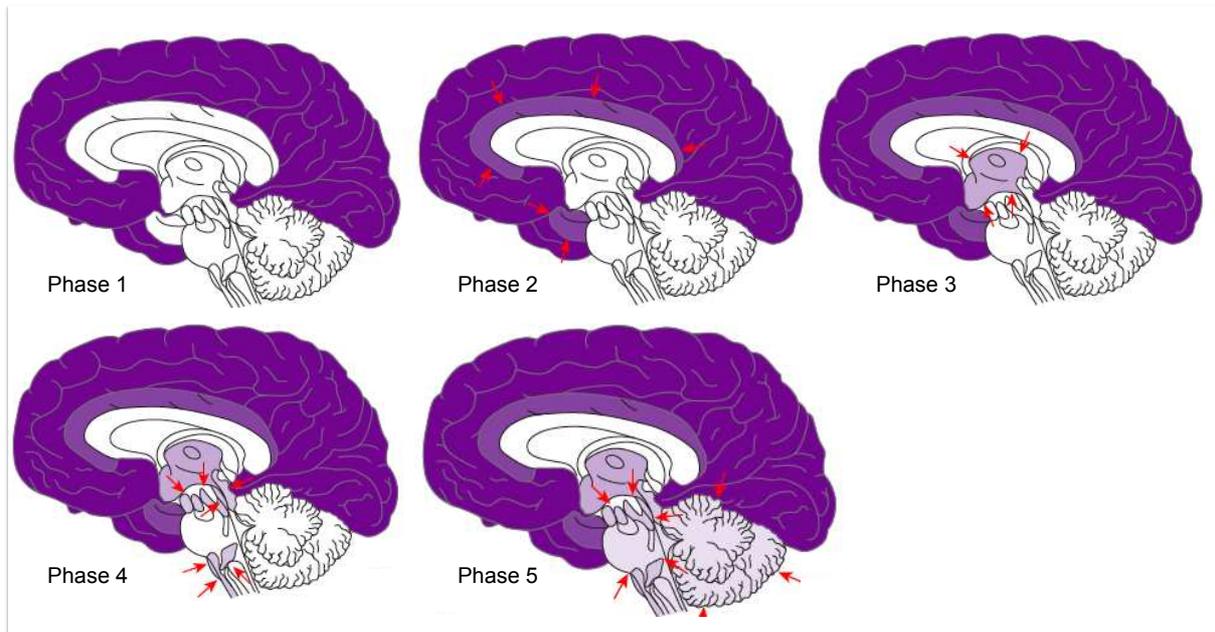


Figure 3. Illustration de la progression de la pathologie amyloïde fibrillaire dans la MA (d'après Lagarde et al, 2021a)

Les DNF s'installent également de façon progressive en suivant un schéma topographique bien déterminé : elles s'observent initialement dans les aires entorhinale et transentorhinale situées sur la cinquième circonvolution temporelle (gyrus parahippocampique), puis touchent l'hippocampe, pour enfin atteindre l'isocortex (les aires associatives multimodales, puis les aires unimodales, et enfin les aires sensorielles primaires). La topographie des DNF constitue un indice précis de la sévérité de la MA, définie par Braak en six stades regroupés deux par deux (stades entorhinaux, limbiques et isocorticaux) (Braak et al., 2011) (Figure 4).

Braak stages (post mortem)

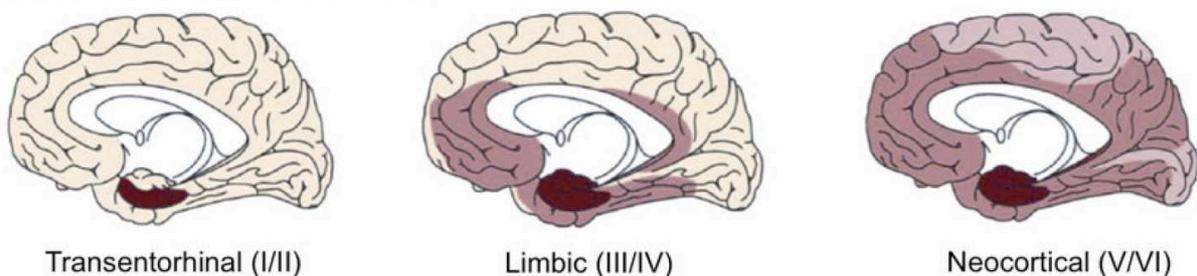


Figure 4. Illustration des stades de la topographie des DNF dans la MA tel que décrit par Braak et al. Figure issue de Braak et al, 2011 : « Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years ».

Dans les dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) de forme comportementale, les protéines en cause sont le plus souvent la protéine TDP-43 dans environ 60% des cas, la protéine tau (non associée à la pathologie amyloïde) dans 30 à 40% des cas, et beaucoup plus rarement la protéine FUS (*fused in sarcoma*). Dans les DLFT langagières réalisant divers tableaux d'APP comme décrit plus haut, les protéinopathies en causes sont également variables et dépendent de la variante d'APP. On peut trouver des lésions de MA, ou des lésions tau ou TDP-43.

Dans la MCL, on retrouve la protéine alpha-synucléine, très souvent associée aux protéines amyloïde et tau dans les formes à prédominance corticale (pouvant alors être désignées par le terme de variante à corps de Lewy de MA).

Dans la DCB et la PSP, la protéine en cause est la protéine tau.

L'objectif du diagnostic *in vivo* est de déduire au plus juste la nature des lésions cérébrales occasionnant les troubles constatés, sans jamais pouvoir les visualiser directement (Figure 5).

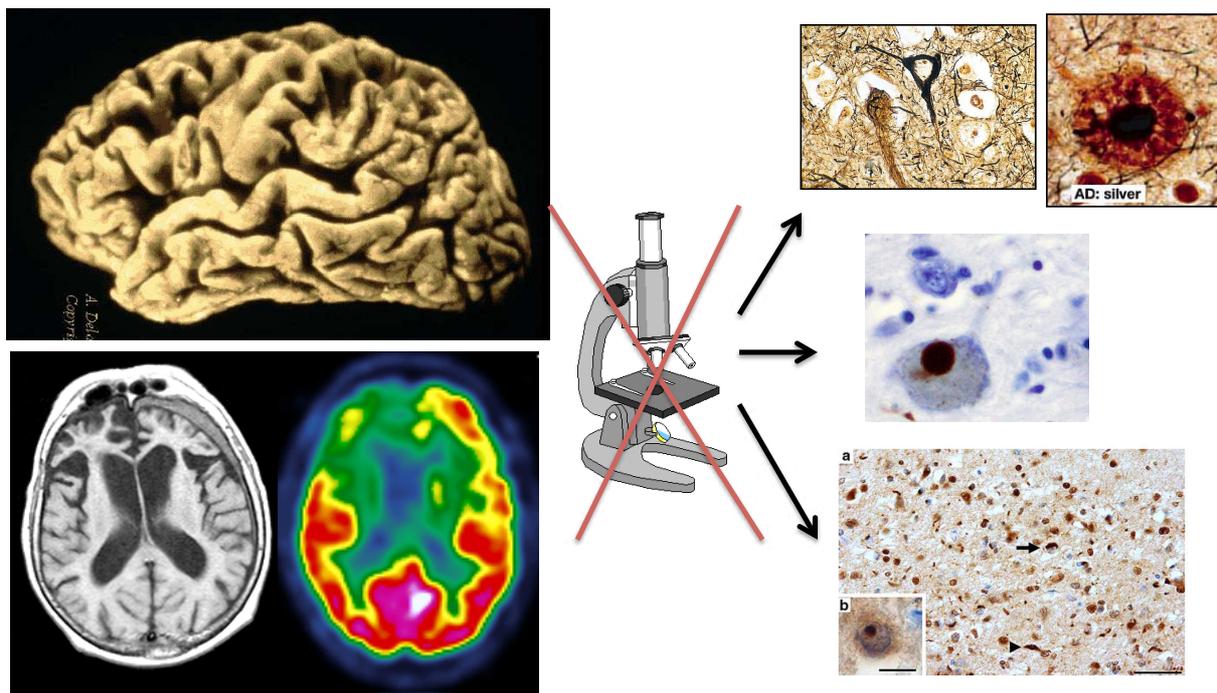


Figure 5. Illustration de la situation en pratique clinique pour le diagnostic des maladies neurodégénératives, dans laquelle les lésions neuropathologiques définissant les différentes maladies neurodégénératives (à droite) et occasionnant les dysfonctionnements et les altérations cérébrales associés aux symptômes cliniques (à gauche), ne sont visibles qu'à l'analyse microscopique du cerveau, à laquelle on ne peut avoir accès chez un patient vivant.

Le diagnostic étiologique (déterminer la/les protéinopathies en cause) est rendu d'autant plus difficile que les maladies neurodégénératives cognitives sont très hétérogènes, et peuvent se présenter de façons très diverses, une même maladie pouvant donner lieu, selon le patient, à des phénotypes cliniques différents. Ainsi, un phénotype clinique peut être commun à plusieurs maladies, et être sous-tendu par des mécanismes étiologiques distincts.

3.2. Hétérogénéité clinique et neuropathologique des maladies neurodégénératives cognitives

Le recours de plus en plus fréquent aux biomarqueurs physiopathologiques dont il sera question plus loin, et surtout les données des études neuropathologiques (quoique limitées par leur caractère rétrospectif) ont permis de souligner l'hétérogénéité des maladies neurodégénératives, et la complexité des relations entre phénotype clinique et protéinopathie sous-jacente (Figure 6).

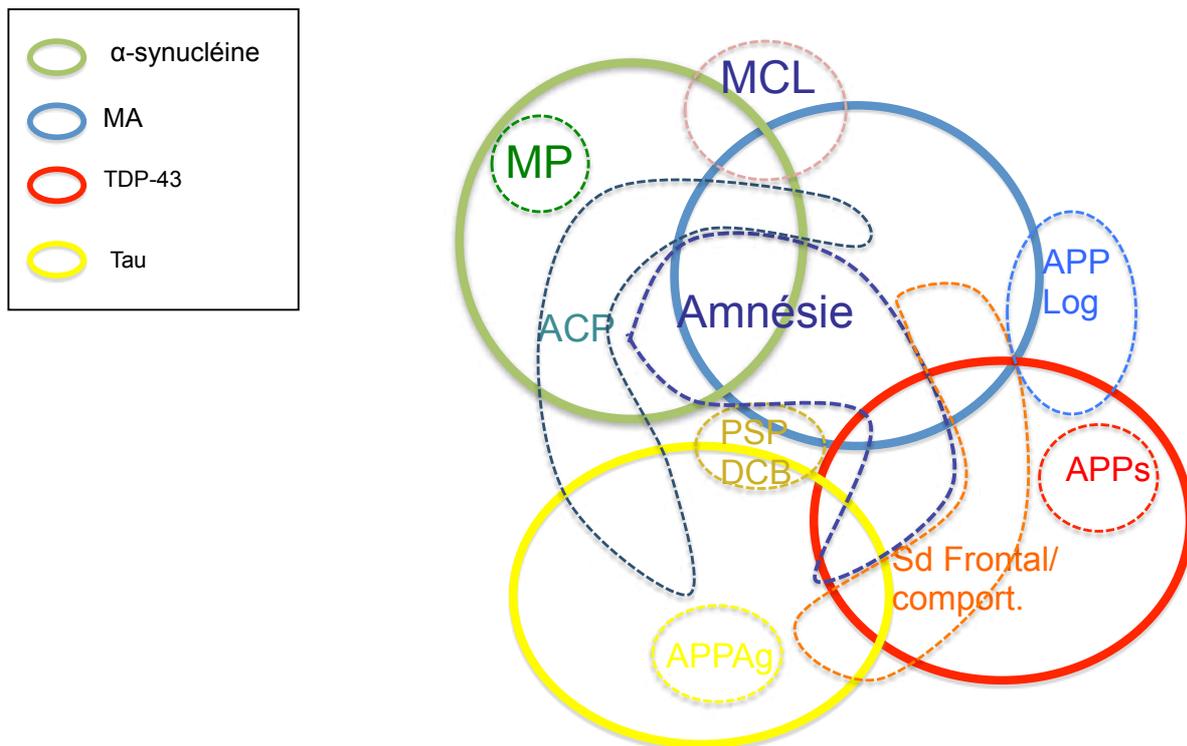


Figure 6. Illustration des relations entre phénotype clinique et mécanisme physiopathologique. Abréviations : MA, maladie d'Alzheimer ; MP, maladie de Parkinson ; MCL, maladie à corps de Lewy ; ACP, atrophie corticale postérieure ; APP log, aphasie primaire progressive de type logopénique ; APPs, aphasie primaire progressive de type sémantique ; APPAg, aphasie primaire progressive de type agrammatique ; PSP, paralysie supranucléaire progressive ; DCB, dégénérescence corticobasale.

Le schéma ci-dessus expose plusieurs aspects de la complexité neuropathologique des maladies neurodégénératives cognitives.

Il apparaît tout d'abord que les différentes lésions neuropathologiques (symbolisées par les cercles en trait plein) peuvent parfois être associées entre elles chez un même patient dans le cadre de copathologies, qui sont symbolisées par l'entrecroisement de certains cercles pour représenter les associations les plus fréquentes. Il faut aussi considérer la participation des lésions vasculaires cérébrales, notamment l'angiopathie amyloïde cérébrale associée à la MA de façon variable, préférentiellement chez les patients porteurs de l'allèle E4 du gène de l'Apolipoprotéine E (Robinson et al., 2021). Ces copathologies sont d'autant plus fréquentes que le patient est âgé, notamment pour la copathologie TDP-43 dans la MA, mais elles peuvent aussi se rencontrer dans la MA chez des patients plus jeunes (Spina et al., 2021), notamment pour la pathologie à corps de Lewy (Robinson et al., 2021). Elles peuvent avoir un impact sur la présentation clinique, ainsi que sur l'évolution de la maladie (Kapasi et al., 2020). L'importance de l'association de lésions de type TDP-43 tant dans la MA que dans d'autres pathologies telles que la *Primary age-related tauopathy* (PART) a été soulignée dans une étude récente (Josephs et al., 2020).

La figure 6 illustre aussi le fait que chaque type de lésion neuropathologique (en trait plein) peut se manifester par des phénotypes cliniques distincts (en pointillés), et qu'à l'inverse, la plupart des phénotypes cliniques peuvent être associés à différentes protéinopathies. Pour ne prendre qu'un exemple dont il sera question plus loin, le syndrome amnésique progressif, caractéristique de la MA dite typique peut également se rencontrer dans (a) la MCL (souvent associée à une MA), (b) les tauopathies non MA de type DLFT tau (Stamelou et al., 2021) et PSP, parfois associées à une sclérose hippocampique (SH) (Hornberger & Piguet, 2012 ; Nelson et al., 2011), (c) les *Primary age-related tauopathy* (PART), qui correspondent à une tauopathie non MA prédominant dans les régions limbiques, sans amyloïdopathie associée (Crary et al., 2014), (d) les *Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy* (LATE) définies par des inclusions protéiques TDP-43 limitées aux régions limbiques, associées ou non à une SH (Nelson et al., 2019). Cette dernière entité semble pouvoir se distinguer de la DLFT-TDP sur le plan neuropathologique par une absence d'extension des lésions vers les régions frontales et cingulaires, même à un stade évolué de la maladie (Robinson et al., 2020). D'autres phénotypes cliniques peuvent également avoir des mécanismes étiologiques divers, comme le syndrome frontal cognitif ou comportemental, qui peut être sous-tendu par une DLFT tau ou TDP-43, mais aussi par une MA avec forte

composante frontale, ou l'atrophie corticale postérieure, qui peut être due à une MA atypique, une MCL ou une tauopathie non MA, principalement de type DCB.

Certains phénotypes cliniques rencontrent moins d'hétérogénéité neuropathologique, comme le syndrome cortico-basal de type paralysie supra-nucléaire progressive, ou l'APP de type agrammatique, surtout lorsqu'elle est associée à une apraxie de la parole, qui sont principalement causés par une tauopathie non MA (Harris et al., 2013), ou l'APP de type sémantique, qui est le plus souvent sous-tendue par une protéinopathie de type TDP-43 (Spinelli et al., 2017).

4. Un diagnostic clinico-biologique

Ces considérations conduisent à envisager de plus en plus les pathologies neurodégénératives comme des entités clinico-biologiques, l'enjeu important étant la détection *in vivo* des lésions neuropathologiques (protéinopathies) définissant les différentes maladies. Cette démarche est plus avancée dans la MA, pour laquelle, comme nous allons le voir, des marqueurs physiopathologiques ont été développés (Jack et al., 2018b ; Dubois et al., 2021). Des regroupements de différents syndromes cliniques ou pathologies au sein d'entités plus larges sur la base des protéinopathies causales commencent à s'opérer dans les pathologies apparentées à la MA, même s'ils ne reposent pas encore vraiment sur la détection *in vivo* des protéinopathies sous-jacentes.

On a par exemple regroupé sous le terme dégénérescences lobaires frontotemporales tau (DLFT-tau), la maladie de Pick, la dégénérescence corticobasale, la paralysie supranucléaire progressive, les tauopathies gliales globulaires, la maladie à grains argyrophiles, la PART, et les démences frontotemporale avec parkinsonisme liées au chromosome 17. Cette dernière entité renvoie en fait aux mutations *MAPT*, et il a été proposé de les appeler plutôt DLFT-tau familiales pour éviter l'appellation précédente dont l'acronyme en anglais FTDP-17 pouvait prêter à confusion avec celui des DFT en lien avec la pathologie TDP-43 (Xia et al., 2021). Ces DLFT-tau familiales se présentent le plus souvent par un phénotype clinique de DFTc, mais des tableaux de syndrome corticobasal, de PSP, voire très rarement de troubles sémantiques ont également été décrits (Greaves & Rohrer, 2019).

De même, le concept de tauopathies 4R a été développé récemment, et doit être vu davantage comme un continuum que comme des entités strictement distinctes (Stamelou et al., 2021). Il englobe notamment les différentes formes de PSP, la DCB, les tauopathies gliales globulaires, la maladie à grains argyrophiles, les pathologies en lien avec certaines

mutations du gène *MAPT*, avec des phénotypes cliniques aussi divers que les différentes formes de PSP ou de DCB, y compris le syndrome frontal comportemental, ou l'aphasie progressive de type agrammatique et l'apraxie de la parole progressive, les troubles visuo-spatiaux (ACP), et même le syndrome amnésique. Les nouveaux critères de PSP mentionnés plus haut semblent avoir une bonne spécificité pour le diagnostic des tauopathies 4R, mais leur sensibilité reste faible en se basant uniquement sur les caractéristiques cliniques (Respondek et al., 2019).

Les outils diagnostiques biologiques disponibles jusqu'à présent ciblent principalement la pathologie de type Alzheimer. Un des enjeux actuels est de développer de nouveaux marqueurs biologiques permettant de détecter les lésions tau non MA, et les autres protéinopathies, à savoir les lésions TDP-43 et alpha-synucléine.

4.1. Les biomarqueurs physiopathologiques de la MA

Devant la complexité neuropathologique soulignée plus haut, il apparaît que l'approche phénotypique et topographique, même si elle peut fournir des indices, n'est pas suffisante pour poser un diagnostic étiologique fiable. La suite de ce paragraphe est issue de l'article Lagarde et al., 2021a :

Le développement des marqueurs biologiques, reflets des lésions neuropathologiques caractéristiques de la MA, 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 liquide cérébro-spinal (LCS), l'imagerie amyloïde en tomographie par émission de positons (TEP), et plus récemment l'imagerie tau en TEP (ces 2 derniers examens étant pour l'instant réservés en France au domaine de la recherche), a ouvert le champ du diagnostic étiologique, sortant la MA de la simple description phénotypique clinique, qui représentait jusqu'alors la seule base du diagnostic (McKhann et al., 1984). La démarche diagnostique de la MA a ainsi évolué vers une démarche clinico-biologique, qui permet d'améliorer la qualité du diagnostic dès le stade de MCI. Cela a conduit les groupes de travail du National Institute of Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) à publier en 2011 de nouveaux critères de diagnostic de la MA adaptés tout autant au stade de troubles cognitifs majeurs qu'au stade de MCI en incluant les nouveaux marqueurs biologiques/physiopathologiques (McKhann et al., 2011 ; Albert et al., 2011). L'International Working Group (IWG) for New Research

Criteria for the Diagnosis of Alzheimer’s Disease a également proposé des critères révisés en 2014, distinguant les formes typiques (amnésiques) et atypiques (langagière, visuelle, frontale) de MA (Dubois et al., 2010 ; 2014).

La classification la plus récente distingue les marqueurs en fonction de leur cible physiopathologique. Le principe est de distinguer les biomarqueurs reflétant la pathologie amyloïde de ceux reflétant la neurodégénérescence associée à la pathologie tau. Ces derniers sont directement corrélés aux symptômes et à la sévérité de la MA, alors que les marqueurs de la pathologie amyloïde ne sont pas corrélés à la présentation clinique de la maladie (Albert et al., 2011). Les marqueurs de la pathologie amyloïde comportent le dosage du peptide amyloïde 1-42 dans le LCS et l’imagerie TEP amyloïde (réservée à la recherche clinique en France), les marqueurs de la pathologie tau comportent le dosage de la protéine tau phosphorylée dans le LCS et l’imagerie TEP tau (réservée à la recherche clinique en France), et les marqueurs de neurodégénérescence incluent les profils d’atrophie corticale en IRM, l’hypométabolisme en TEP-FDG, et le dosage de la protéine tau totale dans le LCS. La MA est définie par la coexistence de marqueurs amyloïdes (A) et tau (T), les marqueurs de neurodégénérescence (N), non spécifiques de la MA, permettant plutôt d’apprécier, avec l’évaluation clinique, la sévérité des troubles (Jack et al., 2018b) (tableau 4).

Tableau 4. Classification des outils du diagnostic de la maladie d’Alzheimer

	Critères IWG-2 (2014) (Dubois et al)	Révision des critères NIA-AA (2018) (Jack et al)
LCS Aβ42 ou ratio Aβ42/ Aβ40	Diagnostic	A
Imagerie amyloïde en TEP	Diagnostic	A
Imagerie tau en TEP	Diagnostic	T
LCS tau phosphorylée	Diagnostic	T
LCS tau totale	Diagnostic	N
VH ou ATM par IRM	Progression	N
Taux de progression de l’atrophie en IRM	Progression	N
TEP-FDG	Progression	N

Aβ: protéine bêta-amyloïde ; LCS : liquide cébrospinal ; TEP : tomographie par émission de positons ; VH : volume hippocampique ; ATM : atrophie temporale médiane ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TEP-FDG : tomographie à émission de positons au fluorodésoxyglucose ; A : peptide amyloïde agrégé ; T : protéine tau agrégée ; N : neurodégénérescence ou perte neuronale (d’après Lagarde et al, 2021a).

Même s'il a été suggéré par exemple qu'en l'absence de profil biologique en faveur d'une MA, le rapport Tau phosphorylée/Tau totale était plus bas dans les DLFT sous-tendues par des lésion de type TDP-43 que dans celles en rapport avec une tauopathie (Irwin et al., 2017 ; Meeter et al., 2018), il n'y a pas actuellement de biomarqueur fiable permettant en pratique clinique de dépister les lésions de type TDP-43 et les tauopathies non MA (comme nous le verrons plus loin, l'avènement de l'imagerie tau en TEP pourrait permettre une avancée, mais son utilité dans les tauopathies non MA est actuellement discutée).

La démarche clinique actuelle basée sur le bilan neuropsychologique, l'IRM cérébrale et souvent la TEP au FDG et/ou les biomarqueurs protéiques du LCS revient donc principalement à rechercher ou écarter des arguments biologiques en faveur d'une MA, en particulier chez des patients jeunes, présentant des troubles cognitifs légers, ou des tableaux cliniques dits atypiques (non amnésiques), et éventuellement à rechercher des arguments métaboliques en faveur d'une pathologie apparentée à la MA (tels que nous les avons décrits plus haut au paragraphe 2.2).

4.2. Biomarqueurs protéiques du LCS

Le paragraphe qui suit est issu de l'article Lagarde et al, 2021a :

Les principaux marqueurs biologiques du LCS actuellement disponibles pour le diagnostic de la MA sont la protéine tau totale (tau), la protéine tau phosphorylée (P-tau181, P-tau217 et P-tau231) et les peptides A β -amyloïdes A β 40 et A β 42. Le recours aux biomarqueurs du LCS est notamment indiqué en pratique clinique chez les patients jeunes (<65 ans), chez les patients présentant un MCI (stade prodromal) à partir du moment où ils sont bien entendu demandeurs d'une exploration de leur trouble cognitif (cette dernière indication ne figure pas dans les critères de l'HAS, mais relève d'un consensus d'experts), et chez ceux ayant une présentation clinique atypique (Molinuevo et al., 2014). Leur résultat doit bien entendu être interprété en fonction du contexte clinique et de l'imagerie.

Une augmentation de la concentration de la protéine tau totale est considérée comme un reflet de lyse neuronale (mort neuroaxonale) de façon aspécifique. L'augmentation de la concentration de la protéine tau phosphorylée est associée à la formation des DNF et, de ce fait, est plus spécifique de la MA. Plusieurs sites de phosphorylation situés pour la plupart dans le domaine riche en proline de la protéine

tau ont été identifiés par des techniques immunochimiques (la thréonine 231, la thréonine 217 et la thréonine 181 par exemple). Ces trois types de P-tau sont mesurables dans le LCS par des anticorps monoclonaux, mais c'est le dosage de P-tau181 qui est actuellement le plus utilisé. Une augmentation de la protéine P-tau217 et P-tau181 a été rapportée de façon très précoce dans la MA, jusqu'à 20 ans avant le début des symptômes (Xia et al., 2021). 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 corrélées au nombre des DNF (Tapiola et al., 2009). De plus, dans la MA, les concentrations de tau et P-tau sont corrélées à la sévérité de l'atrophie hippocampique mesurée par IRM (de Souza et al., 2012 ; Seppala et al., 2012). Des travaux récents suggèrent que le dosage de la protéine P-tau217 pourrait être plus pertinent que celui de la P-tau181 comme outil de diagnostic positif et différentiel, conduisant à une meilleure corrélation avec la charge tau mesurée en TEP, mais ceci reste discuté et non accessible en pratique clinique (Janelidze et al., 2020). Il semble que la concentration de la protéine P-tau217 dans le LCS soit plus élevée que celle de la protéine P-tau181, ce qui pourrait en rendre la détection plus facile (Xia et al., 2021).

Le peptide amyloïde A β 42 est mesurable dans le LCS dans sa forme dite soluble (monomère et oligomère). D'autres peptides A β sont mesurables dans le LCS, notamment l'A β 40 et l'A β 38 (peptides constitués de 40 et 38 acides aminés). Le peptide A β 42 est considéré comme étant le plus impliqué dans la physiopathologie de la MA, en raison de sa forte capacité d'agrégation conduisant plus facilement à la formation des plaques amyloïdes. Le dosage du peptide A β 42 dans le LCS permet d'avoir un reflet indirect de la charge amyloïde intracérébrale. Il a ainsi été démontré, par des études post mortem, que le dosage de la protéine A β 42 est corrélé au nombre de plaques amyloïdes (Tapiola et al., 2009). Ces résultats ont été confirmés sur des biopsies corticales (Seppala et al., 2012).

La méthode la plus communément utilisée jusqu'à il y a peu pour le dosage de ces différents marqueurs dans le LCS était une méthode ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) double sandwich. La détection et la quantification des différents marqueurs sont possibles grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiques de chaque marqueur. Cette méthode permet à partir d'un demi-millilitre de LCS de mesurer le peptide A β 42, la protéine tau totale et la protéine P-tau181. Il

faut souligner que les dosages des biomarqueurs protéiques dans le LCS dépendent de la qualité des procédures analytiques et pré-analytiques. Une tentative d'harmonisation des procédures pré-analytiques a été proposée récemment. Il est ressorti de cette étude qu'on peut utiliser n'importe quelle fraction du prélèvement en dehors des 2 premiers ml. Les tubes peuvent être conservés 72 h à température ambiante, 1 semaine à 4°C et 2 semaines à -20 ou -80°C. La centrifugation n'est pas nécessaire si le prélèvement n'est pas contaminé par du sang (moins de 1000 globules rouges/microlitre, ou pas de sang visible). Sinon, il faut le centrifuger et le stocker à 4°C ou -20°C. Si le prélèvement est congelé juste après le prélèvement, la procédure est la même sauf qu'il faut agiter (mélanger) le tube juste avant l'analyse, ce qui n'est pas nécessaire avec un prélèvement frais conservé à température ambiante ou à 4°C (Janelidze et al., 2019). En cas de résultats biologiques inattendus, il est donc nécessaire de discuter avec le service de biologie d'un éventuel problème lors des procédures de traitement du prélèvement puisque cet aspect pratique peut expliquer des valeurs inhabituelles.

Le profil biologique du LCS typique de la MA associe une diminution du peptide A β 42 à une augmentation des protéines tau totale et phosphorylée, avec une sensibilité et une spécificité pour le diagnostic de la MA qui se situe entre 80 et 90 % dans l'ensemble des études (Blennow et al., 2010). Dans une étude avec confirmation diagnostique par l'examen neuropathologique, l'analyse combinée des biomarqueurs exprimée par le rapport P-tau/A β 42 avait une sensibilité de 91,6 % et une spécificité de 85,7 % pour le diagnostic de MA, même au stade de MCI (Tapiola et al., 2009). Une autre étude de 2015 montrait une bonne concordance entre le dosage des biomarqueurs par ELISA et le diagnostic neuropathologique (Seeburger et al., 2015). Un seuil du ratio tau/A β 42 à 0.52 a par exemple été proposé (Duits et al., 2014). Cependant, on a noté ces 10 dernières années une augmentation progressive des valeurs du peptide amyloïde d'environ 3% par an (Schindler et al., 2018b), ce qui a conduit de fait à une modification des seuils, qui n'ont pas été revalidés à partir de données neuropathologiques, comme cela avait été le cas initialement. En plus des procédures pré-analytiques évoquées plus haut, une variabilité analytique importante semble être liée à la technique ELISA, ce qui a conduit au développement de méthodes automatisées permettant une variabilité moindre (Elecsys® et Lumipulse®). Ces nouvelles méthodes ont fait l'objet de plusieurs études de

concordance avec l'ELISA, ainsi qu'avec l'imagerie TEP amyloïde (Alcolea et al., 2019 ; Hansson et al., 2018) afin de définir des valeurs seuils optimales. Une étude récente a également confronté les mesures obtenues par Elecsys® au diagnostic neuropathologique post-mortem (Grothe et al., 2021).

Quelle que soit la méthode de dosage utilisée, si une diminution du dosage du peptide amyloïde est nécessaire pour évoquer le diagnostic étiologique de MA, c'est bien l'analyse combinée des biomarqueurs qui offre la meilleure pertinence diagnostique. Les ratios tau/Aβ42 et P-tau/Aβ42 offrent une bonne concordance avec l'imagerie amyloïde pour les nouvelles méthodes de dosage (Alcolea et al., 2019 ; Hansson et al., 2018) (tableau 5). L'intérêt du ratio Aβ42/Aβ40 a été soulignée pour améliorer le diagnostic de MA (à la fois par rapport à des contrôles et à d'autres maladies neurodégénératives, notamment au stade de MCI), la concordance avec l'imagerie amyloïde, prédire la progression des troubles cognitifs, et limiter l'impact des différences interindividuelles de métabolisme du peptide amyloïde, ainsi que des conditions pré-analytiques (Hansson et al., 2019 ; Simren et al., 2020). Ce ratio pourrait constituer l'indicateur le plus précoce de la pathologie amyloïde cérébrale (Schindler et al., 2018b). L'intérêt potentiel du ratio Aβ42/Aβ38 dans le LCS pour distinguer la MA de la MCL et des autres pathologies apparentées a également été évoqué (Molinuevo et al., 2018).

Tableau 5. Profil des biomarqueurs du liquide cébrospinal évocateur de maladie d'Alzheimer (d'après Lagarde et al, 2021a).

Diminution du dosage du peptide Aβ42 associée à une élévation du dosage des protéines tau totale (tau) et tau phosphorylée (P-tau)
Méthode ELISA
Ratios tau/Aβ42 > 0.52 et P-tau/ Aβ42 > 0.08 (Duits et al, 2014)
Ratios tau/Aβ42 > 0.68 vs témoins ou 0.79 vs autres pathologies et P-tau/ Aβ42 > 0.106 vs témoins ou 0.131 vs autres pathologies (Seeburger et al, 2015)
Méthodes automatisées
Ratios tau/Aβ42 > 0.28, P-tau/ Aβ42 > 0.024 (Elecsys®)
Ratios tau/Aβ42 > 0.34 et P-tau/ Aβ42 > 0.027 pour la distinction entre MA et témoins (Elecsys®) (Grothe et al, 2021)
Ratios tau/Aβ42 > 0.62, P-tau/ Aβ42 > 0.068 et Aβ42/ Aβ40 < 0.062 (Lumipulse®) (Alcolea et al, 2019)

4.3. L'imagerie amyloïde en TEP

4.3.1. Traceurs utilisés

Ce paragraphe est issu de l'article Lagarde et al., 2021b :

Un des avantages des radio-isotopes utilisés en TEP (^{18}F , ^{15}O , ^{11}C) est qu'ils peuvent être incorporés à une variété de molécules cibles beaucoup plus vaste que la SPECT, avec pas ou peu d'impact sur leur comportement biologique. Ceci explique le développement de nombreux radio-traceurs en recherche clinique. Leur synthèse nécessitant généralement un laboratoire de radiochimie spécialisé, leur utilisation est restée longtemps réservée aux équipes de recherche. Par les informations quantitatives et topographiques qu'elle fournit, la TEP permet une meilleure appréciation de l'intensité et de l'extension des processus pathologiques étudiés, qui peuvent être de natures diverses, et inclure notamment certaines protéinopathies, en particulier les protéines amyloïde et tau. [...]

L'imagerie amyloïde en TEP, disponible depuis 2004, permet une analyse visuelle et quantitative, *in vivo*, des dépôts amyloïdes fibrillaires intracérébraux (Klunk et al., 2004). Cet examen ne peut être réalisé en France que dans le cadre de la recherche. Le ligand *Pittsburgh compound B* (PiB), un analogue de la tioflavine T, reste le traceur le mieux validé. En raison du marquage au ^{11}C de courte demi-vie (20 minutes), son utilisation est limitée par la nécessité de la présence d'un cyclotron et d'un laboratoire de radiochimie sur les lieux de l'examen. Le développement des ligands amyloïdes fluorés (marqués au ^{18}F , de demi vie plus longue 110 min), tels que le florbétapir (AV45), le florbétaben (AV1) ou le flutémétamol, en a permis une plus large utilisation. Ces traceurs sont autorisés par la Food and Drug Administration (FDA) et l'European Medicine Agency (EMA). En France, les traceurs amyloïdes sont réservés à la recherche, la Haute Autorité de santé (HAS) ayant jugé le service médical rendu insuffisant. [...]

L'affinité du PiB est meilleure que celle des ligands fluorés, qui ont l'inconvénient d'une fixation non spécifique dans la substance blanche plus importante que celle du PiB, pouvant contribuer à des erreurs de diagnostic en analyse visuelle. [...]

Les études neuropathologiques ont montré que la fixation de ces ligands est fortement corrélée à la quantité de plaques amyloïdes, ainsi qu'aux dépôts amyloïdes fibrillaires diffus et à l'angiopathie amyloïde cérébrale, sans fixation sur les DNF (Sojkova et al., 2011).

4.3.2. Définitions et méthodes d'analyse

Il faut souligner d'emblée que des questions méthodologiques se posent quant à la façon de quantifier la fixation des traceurs en TEP. Pour les traceurs utilisés en recherche clinique, l'analyse quantitative en régions d'intérêt est en effet préférable à la simple analyse visuelle. Il existe plusieurs méthodes pour quantifier l'activité d'un traceur radioactif, basées sur différents modèles comportant un nombre variable de compartiments pouvant aller de 1 (on ne considère alors que le compartiment sanguin), à 2 (avec un compartiment tissulaire unique), 3 (avec 2 compartiments tissulaires correspondant pour l'un à la fixation spécifique et pour l'autre à la portion libre ou fixée de façon non spécifique) ou 4 (avec 3 compartiments tissulaires, les portions libre et fixée de façon non spécifique étant alors considérées séparément) (Gunn et al., 2001). Dans tous ces modèles, un des compartiments est toujours représenté par le plasma artériel, dans lequel il est nécessaire, pour les analyses pharmacocinétiques, de connaître la concentration d'activité du traceur non métabolisé, qu'on appelle la fonction d'entrée. Or celle-ci reste difficile à déterminer, car elle nécessite des prélèvements artériels. Cette procédure invasive est difficile à mettre en œuvre dans des études cliniques chez des patients présentant des pathologies neurologiques cognitives et comportementales. De ce fait, des méthodes alternatives, permettant de se passer de l'estimation de la fonction d'entrée ont été développées. Elles reposent notamment sur l'utilisation d'un tissu de référence. Dans ces modèles, le tissu étudié peut comporter un ou deux compartiments, et le tissu de référence en comporte un seul. On peut citer par exemple le Reference tissue model (RTM) et sa version simplifiée (SRTM) (Lammertsma & Hume, 1996), ou la Logan graphical analysis (LGA) (Logan et al., 1996), dont l'utilisation nécessite les conditions suivantes : le volume de distribution du ligand non fixé de façon spécifique (libre ou fixé de façon non spécifique) est identique dans la région cible et dans le tissu de référence, et la région de référence n'est pas affectée par la pathologie étudiée. Néanmoins, ces méthodes simplifiées et moins invasives nécessitent tout de même des durées d'acquisition longues, excédant en général 60 minutes, ce qui est difficilement envisageable dans certaines populations, en particulier les patients souffrant de pathologies comme la MA (Baker et al., 2017). Des méthodes utilisant un simple ratio appelé Standardized uptake value ratio (SUVr) entre la région d'intérêt et une région de référence, permettant des durées d'acquisition plus courtes ont ainsi été développées.

Ce paragraphe est tiré de l'article Lagarde et al, 2021b :

Le SUV (Standardized Uptake Value) est l'index quantitatif mesurant la fixation du traceur, en tenant compte du poids du sujet et de la dose injectée. On utilise le plus souvent une méthode consistant à rapporter l'activité détectée dans une région d'intérêt à celle retrouvée dans une région dite de référence, qui est considérée comme un étalon interne. Cette méthode de quantification est simple et non invasive, mais elle repose sur des hypothèses, qui doivent être vérifiées au préalable, en particulier l'absence de la cible dans la région de référence et la stabilité de la cinétique du traceur au temps de la mesure. La fenêtre d'acquisition optimale des images après l'injection correspond à l'intervalle de temps où le paramètre quantitatif (SUVr) est relativement stable, c'est-à-dire à l'équilibre entre la région d'intérêt et la région de référence. Le choix des fenêtres d'acquisition et des régions de référence soulève encore des questions méthodologiques pour les ligands de développement récent (Lagarde et al., 2018). [...]

[Pour l'imagerie amyloïde], on quantifie la fixation du ligand par un index global de fixation correspondant au taux de fixation mesuré dans l'ensemble du ruban cortical, normalisé avec la valeur mesurée dans une région de référence (le plus souvent le cervelet, qui est épargné jusqu'à un stade avancé de la maladie), ou parfois par analyse visuelle (contraste de fixation gris/blanc) (Jack et al., 2017). Un travail important est en cours pour harmoniser l'analyse entre les différents ligands et les différentes méthodes de quantification utilisées. Le recours à une échelle standardisée de quantification de 0 à 100 (centiloïdes) pourrait y contribuer (La Joie et al., 2019 ; Amadoru et al., 2020). La détermination des facteurs qui pourraient influencer le résultat de l'imagerie amyloïde et entrer en compte dans son interprétation est en cours. La détermination de valeurs seuils en fonction des ligands n'est que partiellement réalisée (Chiotis et al., 2017).

4.3.3. Principaux résultats obtenus dans la MA

Cette partie est tirée de l'article Lagarde et al, 2021b :

Dans la MA, la topographie de la fixation corticale des traceurs amyloïde est diffuse, les régions les plus discriminantes étant le précuneus, le cingulum postérieur et le

cortex préfrontal, suivi par le cortex temporal latéral et pariétal (Villemagne et al., 2013).

La mesure de rétention du ligand amyloïde est corrélée avec le dosage du peptide amyloïde dans le LCS (Jung et al., 2020). Au stade préclinique de la MA, certaines publications suggèrent que le LCS se positive avant l'imagerie amyloïde (Palmqvist et al., 2016).

La TEP amyloïde serait surtout utile en pratique clinique dans les cas où le dosage des biomarqueurs protéiques dans le LCS est refusé par le patient, contre-indiqué, ou non concluant, ainsi qu'en cas de MCI avec un diagnostic clinique incertain, de trouble cognitif majeur avec des atypies cliniques ou une suspicion de pathologie mixte, ou de troubles cognitifs progressifs à début précoce, notamment lorsqu'une MA est suspectée (Chételat et al., 2020).

Chez des patients présentant une MA confirmée par un examen autopsique, la TEP amyloïde pratiquée moins d'un an avant le décès avait une sensibilité d'environ 96% et une spécificité proche de 100% (Chételat et al., 2020). Une imagerie amyloïde négative permet a priori d'éliminer le diagnostic de MA (Lesman-Segev et al., 2021), mais une TEP amyloïde positive ne suffit pas à affirmer ce diagnostic (elle est d'autant plus informative que le patient est jeune, car le risque de copathologie amyloïde est beaucoup plus faible avant 65 ans) (Chételat et al., 2020). Un examen TEP amyloïde positif permet de distinguer les sujets MCI qui vont évoluer vers des troubles cognitifs majeurs de type MA des sujets MCI stables, avec une sensibilité autour de 93%, et une spécificité de 56% (Chételat et al., 2020).

La topographie et l'intensité de la fixation du ligand ne sont pas corrélées aux signes cliniques et n'évoluent que très peu si l'examen est répété dans le temps (de Souza et al., 2011).

Plusieurs études ont montré l'intérêt de l'imagerie amyloïde pour identifier des formes atypiques (sans amnésie) de MA, comme les formes langagières avec APP logopénique ou mixte (Leyton et al., 2011 ; Villarejo-Galende et al., 2017) et les formes visuelles de type ACP (de Souza et al., 2011).

Il faut souligner qu'une augmentation de la fixation du ligand amyloïde ne signe pas nécessairement une MA et peut aussi s'observer dans la MCL (qui est souvent associée à une amyloïdopathie corticale), la démence de la maladie de Parkinson et l'angiopathie amyloïde cérébrale, où elle peut avoir une prédominance corticale postérieure occipitale. Une imagerie amyloïde positive peut également signer une co-

pathologie, la MA n'étant alors pas le diagnostic principal rendant compte des symptômes, comme cela a été décrit dans les amnésies progressives (Nelson et al., 2019), ou dans certaines aphasies progressives, notamment dans les variantes sémantique et agrammatique (Santos-Santos et al., 2018), d'autant plus que les patients sont âgés.

Si la sensibilité de l'outil pour détecter les plaques amyloïdes est bonne (> 90%), la spécificité pour le diagnostic de MA dépend donc du contexte clinique, de l'âge et du génotypage de l'apolipoprotéine E. Une imagerie amyloïde positive peut être observée chez des sujets contrôles sans déficit cognitif (10 à 44% des sujets âgés de 50 à 90 ans). Des études longitudinales suggèrent que les sujets asymptomatiques ayant une imagerie amyloïde positive ont un risque accru d'apparition d'une fragilité cognitive, mais il est difficile de faire des prédictions à court terme concernant leur évolution clinique (Lagarde et al., 2021b).

5. Physiopathologie de la protéine tau

Du fait de la précocité des lésions amyloïdes détectées *in vivo* en particulier chez des patients présentant une MA génétique à un stade pré-symptomatique,

le mécanisme central supposé de la MA repose sur la production et l'accumulation anormale de peptide A β , que désigne le terme de « cascade amyloïde ». [...] La cascade amyloïde implique une relation directe entre l'accumulation extracellulaire de peptide A β 42 et l'accumulation intracellulaire de protéine tau. Si de nombreuses hypothèses ont été formulées, aucune n'a permis, à ce jour, de reconstituer expérimentalement des DNF à partir d'une surexpression de peptide A β et la question de leurs relations « mécanistiques » reste débattue. Des données récentes suggèrent que le peptide amyloïde s'assemble rapidement sous forme d'oligomères. Ces derniers inhibent expérimentalement la potentialisation à long terme étudiée sur des tranches d'hippocampe (Cline et al., 2018) (Lagarde et al., 2021a).

On a également évoqué l'implication des oligomères d'A β dans l'internalisation des récepteurs NMDA synaptiques, conduisant à une rétraction des épines synaptiques, ainsi que dans l'activation des kinases impliquées dans la phosphorylation de la protéine tau (Nisbet et al., 2015).

Cependant, les résultats décevants jusqu'à présent des traitements anti-amyloïdes, associés au fait que la pathologie tau (DNF), contrairement à la pathologie amyloïde, est associée aux symptômes cliniques et à leur progression, ont conduit à remettre en question cette hypothèse physiopathologique et à reconsidérer l'importance de la pathologie tau dans la genèse de la MA (Arnsten et al., 2020). Des études ont en effet montré que les DNF pourraient être présentes de façon très précoce, bien avant l'apparition des signes cliniques, dans des régions très circonscrites comme le locus coeruleus en l'absence de dépôts d'A β (Braak et al., 2011 ; Duyckaerts 2011), leur extension étant possiblement favorisée par les lésions amyloïdes (Lewis & Dickson, 2015), dont la toxicité serait amplifiée par la présence de protéine tau (Holtzman et al., 2016). Un rôle initiateur de la pathologie tau limitée au locus coeruleus et aux noyaux du raphé sur le développement des dépôts amyloïdes corticaux a même été évoqué (Eisele & Duyckaerts, 2016) (Figure 7).

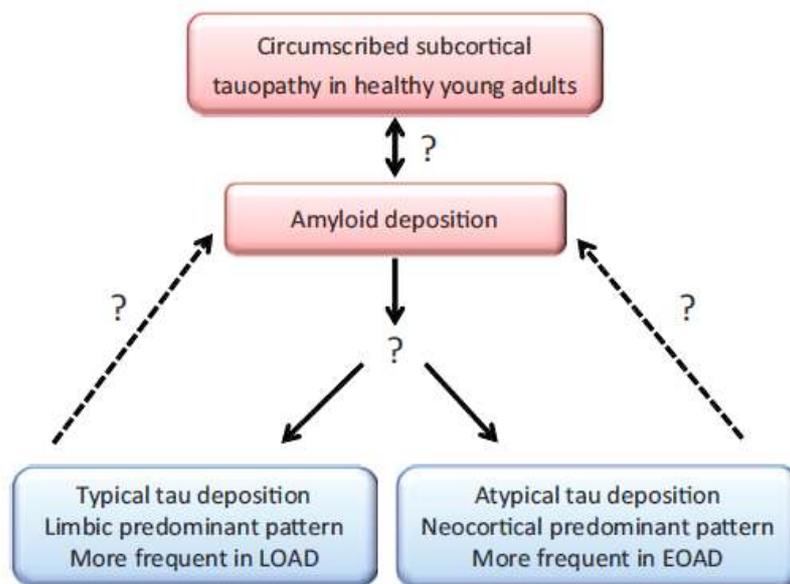


Figure 7. Les questions restant en suspens dans la physiopathologie de la MA : lien entre la tauopathie sous-corticale très précoce et l'amyloïdopathie, éléments déterminant la topographie de la tauopathie corticale, qui rend compte des différents phénotypes cliniques de la MA, interaction entre la tauopathie corticale et l'amyloïdopathie (issue de Sarazin et al., 2016). LOAD, late-onset Alzheimer's disease ; EOAD, early-onset Alzheimer's disease.

Les considérations physiopathologiques évoquées ci-dessus concernant la MA, combinées à l'attention croissante portée aux pathologies apparentées à la MA, en particulier les tauopathies non MA que nous avons évoquées plus haut, ont conduit à faire revenir la protéine tau sur le devant de la scène (Jagust, 2014), d'autant plus que l'avènement de l'imagerie tau en TEP permet désormais sa détection *in vivo* (voir infra).

5.1. Rôle physiologique

La protéine tau (*tubulin associated unit*), découverte en 1975, a été appelée ainsi du fait de sa capacité à favoriser la croissance et l'extension des microtubules. Elle régule également les protéines motrices comme la dynéine et la kinésine impliquées dans le transport axonal (Xia et al., 2021). Elle est codée par le gène *MAPT* situé sur le chromosome 17, et est une protéine cytoplasmique exprimée principalement dans les axones des neurones, et dans une moindre mesure dans les cellules gliales (Xia et al., 2021 ; Kang et al., 2020 ; Chung et al., 2021). Elle a pour principales fonctions physiologiques de stabiliser les microtubules dans l'axone, de réguler le transport axonal, de permettre la maturation axonale, de réguler la plasticité synaptique, de maintenir l'intégrité de l'ADN dans le noyau, et participe au métabolisme de l'ARN (Wang & Mandelkow, 2016 ; Kang et al., 2020). La protéine tau présente dans les oligodendrocytes pourrait faciliter la myélinisation (Chung et al., 2021).

Six isoformes de la protéine tau sont normalement présentes dans les neurones et sont issues de l'épissage alternatif des exons 2, 3 et 10 du gène *MAPT* (figure 8). On distingue les isoformes présentant 0, 1 ou 2 N (*near-amino-terminal inserts*) et ceux présentant 3 ou 4R (*carboxy-terminal repeat domains*), selon que R2 est présent ou absent. C'est la partie C terminale au niveau des domaines de répétition qui est impliquée dans l'interaction avec les microtubules. Dans le cerveau adulte, les niveaux de formes 3R et 4R sont à peu près égaux, mais on peut noter des variations selon les régions considérées. De plus, l'épissage du gène *MAPT* peut également connaître des différences selon les régions cérébrales, ce qui pourrait contribuer à des degrés de vulnérabilité différents à la tauopathie (Wang & Mandelkow, 2016).

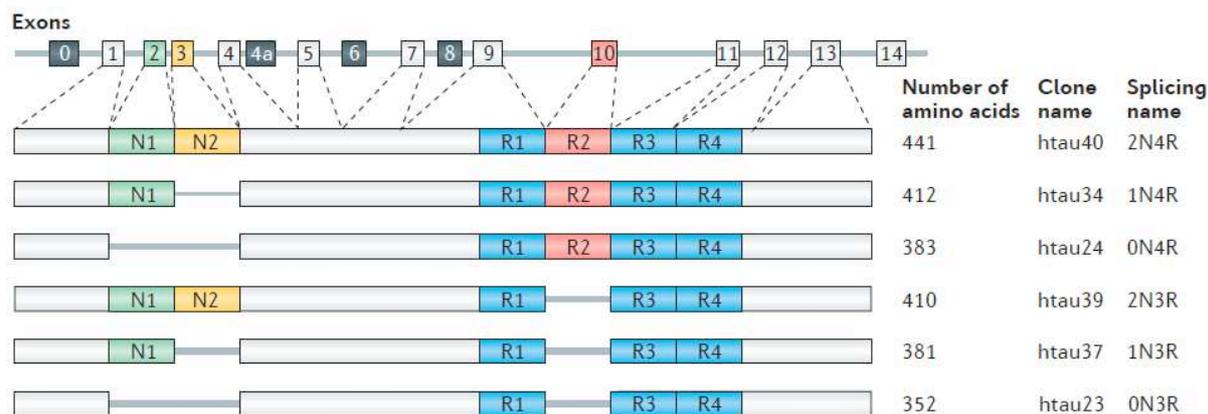


Figure 8. Représentation du gène MAPT et des isoformes de la protéine tau. (Wang & Mandelkow, 2016).

5.2. Modifications post-traductionnelles

La protéine tau subit diverses modifications post-traductionnelles, parmi lesquelles la phosphorylation, l'acétylation, la O-glycosylation, l'ubiquitination, la sumoylation et la méthylation. La phosphorylation de la protéine tau intervient dans la régulation de son interaction avec les microtubules et dans leur assemblage, qu'elle permet de moduler en fonction du site de phosphorylation (Xia et al., 2021), ainsi que dans la polarisation cellulaire, ou l'axonogenèse (Kang et al., 2020).

L'hyperphosphorylation de la protéine tau modifie ses capacités fonctionnelles. Sa dissociation des microtubules, empêche ces derniers d'assurer leur fonction de maintien de l'architecture neuronale. Cette protéine tau anormale dissociée des microtubules peut ainsi se localiser de façon anormale dans les régions pré- et post-synaptiques, où elle perturbe le fonctionnement synaptique. La perte de la fonction de protection qu'a normalement la protéine tau dans le noyau des cellules peut également favoriser l'altération de l'ADN (Wang & Mandelkow, 2016 ; Kang et al., 2020). En plus de différences liées au site de phosphorylation, d'autres modifications post-traductionnelles comme l'ubiquitination ou l'acétylation peuvent également intervenir dans la conformation des différentes lésions tau (Xia et al., 2021).

5.3. Agrégation de la protéine tau anormale

La protéine tau anormale peut également s'agréger pour former les DNF, composées de dépôts de paires de filaments hélicoïdaux constitués de protéine tau anormalement

phosphorylée. La région de la protéine tau qui forme le cœur des filaments pathologiques est aussi celle qui se fixe aux microtubules, suggérant que la fonction physiologique de la protéine et son agrégation pathologique s'excluent mutuellement (Goedert et al., 2018). Comme mentionné plus haut, ces DNF progressent en suivant un schéma topographique bien déterminé défini par Braak en six stades regroupés deux par deux (stades entorhinaux, limbiques et isocorticaux) (Braak et al., 2011).

Il faut également noter, car cela peut avoir des implications dans la détection *in vivo* de la tauopathie, que les DNF peuvent se présenter à différents stades de maturité :

- (a) les *pretangles* intracellulaires (tauopathie pré-fibrillaire, le neurone apparaît normal, en particulier son noyau, bien que des modifications transcriptionnelles aient déjà lieu, en vue de fournir une réponse protectrice, qui conduit à l'activation de protéine kinases),
- (b) les DNF matures intracellulaires (tauopathie fibrillaire agrégée en paires de filaments hélicoïdaux, dénommées communément DNF dans le corps cellulaire du neurone ; sont aussi observées dans les dendrites, dénommées alors neuropil threads, et dans l'axone), et
- (c) les *ghost tangles* extracellulaires, libérés après la mort du neurone (Moloney et al., 2021), qui sont observés au stade plus avancé de la MA, quand la mort neuronale est plus marquée.

Dans la MA, les agrégats de protéine tau sont constitués d'une association d'isoformes 3R et 4R, avec cependant des disparités selon le degré de maturation des DNF : si on retrouve majoritairement une combinaison d'isoformes 3R et 4R dans les DNF matures, les *pretangles* sont constitués majoritairement des isoformes 4R, et les *ghost tangles* des isoformes 3R (Moloney et al., 2021).

Les tauopathies primaires, définies ainsi par opposition à la MA qui appartient aux tauopathies dites secondaires, englobent notamment les pathologies appartenant aux dégénérescences lobaires frontotemporales tau et la DCB/PSP, que nous avons évoquées plus haut. La constitution des agrégats pathologiques, de même que leur morphologie, leur localisation dans le cerveau et les types cellulaires impliqués sont différents dans les différentes tauopathies (Vaquer-Alicea et al., 2021 ; Chung et al., 2021) (tableau 6).

Tableau 6. Description des lésions caractéristiques des différentes tauopathies.

Pathologie		Lésions neuropathologiques caractéristiques			Isoformes de la protéine tau
		Neurones	Astrocytes	Oligo dendrocytes	
Maladie d'Alzheimer		DNF, <i>neuropil threads, dystrophic neurites</i>	-	-	3R+4R
DLFT-tau	Maladie de Pick	Corps de Pick (structures cytoplasmiques sphériques) <i>Ballooned neurons</i>	Astrocytes ramifiés	Inclusions de type corps de Pick	3R
	Paralysie supra-nucléaire progressive	Filaments droits, DNF, <i>pre-tangles</i>	<i>Tufted astrocytes</i>	<i>Coiled bodies</i>	4R
	Dégénérescence cortico-basale	Filaments droits, DNF, <i>pre-tangles, ballooned neurons</i>	Plaques astrocytaires	<i>Coiled bodies</i>	4R
	Tauopathie gliale globulaire	<i>Pre-tangles</i>	Inclusions globulaires	Inclusions globulaires	4R
	Maladie à grains argyrophiles	Grains, <i>ballooned neurons</i>	Astrocytes ramifiés	<i>Coiled bodies</i>	4R
	<i>Primary age-related tauopathy</i> (PART)	DNF	-	-	3R+4R
	Encephalopathie post-traumatique	DNF	<i>Thorn-shaped astrocytes</i>	-	3R+4R

Les DLFT-tau familiales en lien avec une mutation du gène *MAPT* peuvent présenter différents types de tauopathies, avec une prédominance des isoformes 3R, 4R, ou d'une combinaison des deux, en fonction de la localisation de la mutation sur le gène.

Dans la DCB ou la PSP, les lésions tau sont aussi observées dans les cellules gliales sous la forme de plaques astrocytaires ou de *tufted astrocytes* respectivement, contrairement à ce qui est constaté dans la MA, où la pathologie tau est exclusivement neuronale (Chung et al., 2021). L'atteinte des astrocytes et des oligodendrocytes semble jouer un rôle crucial dans ces pathologies, et les dépôts de protéine tau dans les oligodendrocytes pourraient rendre compte de l'atteinte de la substance blanche dans certaines tauopathies (Chung et al., 2021). Cette atteinte gliale semble conduire à des mécanismes physiopathologiques distincts de ceux de la MA, même si une partie de la tauopathie gliale pourrait provenir des neurones (Chung et al., 2021 ; Kang et al., 2020).

Une classification des tauopathies basée sur la structure et la conformation des filaments tau déterminée par cryo-microscopie électronique a récemment été proposée. Elle conduit par exemple, sur la base des caractéristiques étudiées, à un rapprochement entre la

maladie à grains argyrophiles et la DCB, et entre la tauopathie gliale globulaire et la PSP. Cette démarche a conduit à la description de nouvelles entités, telles qu'une tauopathie dont la structure se situe entre celle de la PSP et de la tauopathie gliale globulaire, nommée « limbic-predominant neuronal inclusion body 4R tauopathy » (Shi et al., 2021).

5.4. Les formes solubles de la protéine tau anormale

Comme pour le peptide amyloïde, les formes fibrillaires de la protéine tau incorporées dans les DNF ne sont pas les seules en cause dans la physiopathologie de la MA. Des formes solubles, notamment oligomériques, ont également été décrites, et présenteraient une toxicité importante (Alonso et al., 2016 ; Vogels et al., 2019). Il a été suggéré que la polymérisation de la protéine tau phosphorylée en paires de filaments hélicoïdaux et en DNF pourrait être une réponse protectrice des neurones affectés (Iqbal et al., 2015), car des neurones contenant des DNF peuvent survivre pendant de longues années (Chung et al., 2021). Au long cours, les agrégats de protéine tau anormale peuvent cependant séquestrer d'autres composants cellulaires et occuper de l'espace au sein de la cellule, altérant alors le transport axonal et le fonctionnement neuronal (Wang & Mandelkow, 2016). La capacité d'agrégation de la protéine tau anormale serait aussi nécessaire à l'expression de sa toxicité (Wang & Mandelkow, 2016).

5.5. Propagation de la protéine tau anormale

La propagation de la protéine tau relève de différents mécanismes, dont un processus dit « prion-like », conduisant la protéine tau à devenir anormale au contact de la protéine tau anormalement phosphorylée (Alonso et al., 2016). L'hyperphosphorylation semble en effet conférer à la protéine tau une conformation favorisant son activité prion-like (Hu et al., 2016), avec des variations selon le site de phosphorylation (Xia et al., 2021). Selon ce modèle, la diffusion de la protéine tau anormale est facilitée par les patterns de connectivité neuronale, et intéresse en priorité le cortex entorhinal ainsi que les régions qui lui sont connectées.

Le terme de « propagon » a été proposé pour qualifier l'ensemble des protéines mal repliées et multimériques, qui peuvent favoriser le mauvais repliement et l'agrégation d'autres protéines du même type et conduire à leur propagation (Eisele & Duyckaerts, 2015).

Les formes solubles de la protéine tau pathologique diffuseraient plus largement entre les cellules et interagiraient avec les protéines cellulaires, conduisant à une altération du

fonctionnement synaptique (Vogels et al, 2019), et à une induction de la neuro-inflammation (Nilson et al., 2016). Dans la MA, des travaux récents ont décrit un mécanisme de transport des différents types de protéine tau par les vésicules extracellulaires, qui contribuent à la propagation prion-like de la tauopathie. Cela expliquerait la vulnérabilité de certaines populations de neurones à la pathologie tau selon la présence ou de l'absence de récepteurs de ces vésicules extracellulaires à leur surface (Leroux et al., 2021). Ce mécanisme ne semble cependant pas directement applicable aux tauopathies non MA, dans lesquelles d'autres voies de transport sont susceptibles d'être impliquées, notamment par le biais de la tauopathie gliale. Une possible contribution des oligodendrocytes à la propagation des lésions tau dans les tauopathies primaires a en effet été rapportée (Chung et al., 2021). Un rôle des cellules microgliales dans la propagation de la pathologie tau a également été évoqué, du fait d'une incapacité de ces cellules à dégrader totalement la protéine tau anormale, conduisant à son relargage dans l'espace extracellulaire (Vogels et al., 2019).

6. L'imagerie de la protéine tau en TEP

6.1. Traceurs utilisés

Le développement de radiotraceurs ciblant la protéine tau impose des défis supplémentaires par rapport à d'autres cibles, comme par exemple le peptide amyloïde. En effet, la localisation intracellulaire de la protéine tau, qui est de surcroît présente en moins grande quantité dans le cerveau, impose au ligand une barrière supplémentaire (cellulaire) en plus de la barrière hémato-encéphalique. De plus, comme évoqué plus haut, les différentes isoformes de la protéine tau conduisent à divers polymorphismes et conformations, avec de nombreuses modifications post-traductionnelles, et de nombreux sites de liaison potentiels du fait de leur relative grande taille (352-441 acides aminés) (Villemagne & Okamura, 2016 ; Beyer & Brendel, 2020). Ces obstacles ont pu être en grande partie levés, permettant la détection *in vivo* de la tauopathie de la MA en TEP.

Les traceurs développés jusqu'à présent ont une affinité particulière pour les paires de filaments hélicoïdaux qui entrent dans la constitution des DNF. Ils permettent donc de visualiser la forme agrégée de la protéine tau, et non sa forme soluble, dont le rôle physiopathologique a cependant été mentionné plus haut (à noter que les radio-traceurs de la pathologie amyloïde fixent également le peptide amyloïde fibrillaire, et non sa forme soluble). Comme l'imagerie amyloïde, l'imagerie tau est réservée exclusivement à la recherche en

France. Le ligand le plus utilisé actuellement est un ligand fluoré appartenant à la première génération appelé **flortaucipir** (anciennement AV-1451 ou T807) (figure 9). Il a été approuvé aux Etats-Unis par la FDA en 2020 pour son utilisation dans le diagnostic de la MA. D'autres ligands de première génération comme le **THK-5351** ont également été utilisés.

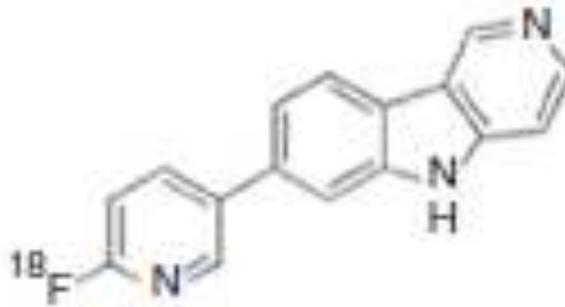


Figure 9. Structure chimique du tracer tau flortaucipir (d'après Villemagne & Okamura, 2016).

Des études post-mortem ont confirmé une bonne corrélation de la fixation du traceur avec la densité des DNF, ainsi qu'avec les protéines tau et tau phosphorylée mesurées notamment par Western Blot et Enzyme-like immunosorbent assay (ELISA) sur des coupes histologiques (Marquié et al., 2017a ; Smith et al., 2019b), en dehors d'une étude, qui n'a pas confirmé ces résultats (Sander et al., 2016). La fixation du traceur reflète l'extension topographique des DNF suivant les stades de Braak, notamment à partir du stade IV, sa capacité de détection des tauopathies à des stades plus précoces restant discutée (Soleimani-Meigooni et al., 2020 ; Lowe et al., 2019). Une bonne concordance entre l'imagerie tau réalisée à un stade évolué (peu avant le décès du patient) et le diagnostic post-mortem de MA a été rapportée dans une étude récente (Fleisher et al., 2020). Il est probable que le degré de maturité des DNF ait un impact sur la fixation du ligand tau, l'affinité semblant meilleure pour les DNF matures (Moloney et al., 2021) ou pour les *pretangles* (Wren et al., 2018) que pour les *ghost tangles*. Dans la MA comme chez les sujets asymptomatiques, les facteurs susceptibles d'influer sur la charge tau détectée par le flortaucipir sont l'âge élevé, la présence de lésions amyloïdes, le sexe féminin, et l'allèle E4 du gène de l'apolipoprotéine E (Wolters et al., 2021a).

Une des limites du flortaucipir est une fixation non spécifique sur des structures dépourvues de DNF, comme les plexus choroïdes ou les noyaux gris centraux, ce qui peut notamment gêner l'interprétation de la fixation sous-corticale, ainsi que dans les hippocampes. Cette fixation non spécifique a principalement été rattachée à une certaine

affinité du ligand pour la neuromélanine, la mélanine (Lee et al., 2018 ; Tago et al., 2019), et certains constituants du sang, présents par exemple dans le cadre d'hémorragies cérébrales, mais d'autres facteurs non détectables en autoradiographie pourraient également être impliqués, du fait de la mise en évidence d'une fixation importante dans les ganglions de la base et les plexus choroïdes chez un patient présentant une maladie de Parkinson en l'absence de dépôt tau ou de mélanocyte méningé à ce niveau à l'examen post-mortem (Marquié et al., 2017b). A noter cependant que de possibles lésions tau augmentant avec l'âge ont été signalées au sein des plexus choroïdes (Ikonovic et al., 2016). Une fixation du ligand tau a été rapportée sur des lésions cérébrales focales comme des méningiomes, notamment en cas de calcification (Bruinsma et al., 2017), des lésions ischémiques séquellaires, ou des malformations vasculaires de type cavernome (Lockhart et al., 2017). Une association entre la fixation du flortaucipir dans les noyaux gris centraux et l'accumulation de fer au sein de ces structures au cours de l'avancée en âge a été rapportée (Choi et al., 2018). Une affinité du traceur pour la monoamine oxydase B (MAO B) a également été décrite (Murugan et al., 2019), même si aucun effet des inhibiteurs de la MAO B sur la fixation du traceur n'a été retrouvé (Hansen et al., 2017).

Un usage détourné du flortaucipir pour détecter la perte neuronale dans la substance noire, qui est riche en neuromélanine, dans certains syndromes parkinsoniens a été proposé, une baisse de la fixation du ligand dans cette région ayant été mise en évidence chez des patients présentant une PSP ou une maladie de Parkinson par rapport à des sujets contrôles (Coakeley et al., 2018b), ainsi que chez des patients présentant une maladie à corps de Lewy, sans cependant qu'une corrélation avec les symptômes cliniques ait pu être mise en évidence (Mak et al., 2021).

Des ligands dits de 2^{ème} génération, pour lesquels cet inconvénient semble réduit, sont en cours de développement, et semblent effectivement avoir une moindre fixation non spécifique, sauf au niveau du crâne et des méninges (Beyer & Brendel, 2020 ; Bischof et al., 2021). Des études comparatives entre les traceurs appelés **MK-6240**, **RO-948**, **PI-2620** ou **JN-J067** ont été conduites (Yap et al., 2021 ; Smith et al., 2020a). La capacité du RO-948 à détecter la tauopathie dans les régions correspondant aux stades précoces de Braak, en particulier le cortex entorhinal, semble meilleure que celle du flortaucipir (Smith et al., 2020a).

6.2. Méthodes d'analyse

Comme pour tout nouveau traceur, des études ont été menées pour valider la méthode non invasive utilisant le SUVr avec le flortaucipir en la comparant avec les autres méthodes de référence. Des études ont comparé le SUVr avec des méthodes à tissu de référence, comme la LGA sur l'intervalle 0-100 minutes, avec la *cerebellar crus* comme région de référence (Shcherbinin et al., 2016), ou la SRTM et la LGA sur l'intervalle 30-150 minutes, avec la substance grise du cervelet comme région de référence (Baker et al., 2017). Une autre étude incluant en plus de ces méthodes des prélèvements artériels permettant la détermination de la fonction d'entrée, avec une analyse de la cinétique allant jusqu'à 210 minutes après l'injection du traceur a également été réalisée (Barret et al., 2017). Ces études ont validé l'utilisation du SUVr sur un intervalle de temps situé entre 80 et 100 minutes après l'injection du traceur.

Ces différents résultats ont conduit à utiliser largement la méthode du SUVr pour quantifier la fixation du flortaucipir, comme cela est déjà fait depuis longtemps avec le PiB (de Souza et al., 2011 ; Hamelin et al., 2016).

La région de référence communément admise, tant pour l'imagerie amyloïde que pour l'imagerie tau, est le cortex cérébelleux. Cela est basé sur le fait de l'absence d'accumulation significative de lésion amyloïde au cours de la MA ou tau au cours de la MA (Marquié et al., 2015; Joachim et al., 1989) ou des tauopathies non MA (Irwin et al., 2016 ; Forman et al., 2002) dans le cervelet même à un stade avancé de la maladie.

Ce paragraphe est issu de l'article Lagarde et al., 2021b :

Contrairement à l'imagerie amyloïde, il n'y a pas un seuil quantitatif consensuel de positivité de l'imagerie tau, ce qui conduit à considérer des régions d'intérêt spécifiques pour juger de la présence anormale de la pathologie tau. Citons notamment, pour la MA typique, la proposition de Jack *et al.* de définir une méta-région temporale (incluant le cortex entorhinal, l'amygdale, le parahippocampe, le gyrus fusiforme, et le cortex temporal inférieur et moyen) avec un seuil de positivité du SUVr de 1.33 (Jack et al., 2017), [des valeurs seuil autour de 1.35 semblent également pouvoir s'appliquer avec d'autres traceurs pour le diagnostic de MA (Leuzy et al., 2021)].

6.3. Principaux résultats dans la MA

Ce paragraphe est issu de l'article Lagarde et al., 2021b :

Dans la MA, contrairement à l'imagerie amyloïde, la distribution régionale de la fixation du ligand tau est corrélée aux symptômes cliniques, et reflète la diversité des phénotypes cliniques (Figure 10), avec une bonne correspondance topographique avec l'hypométabolisme cortical observé en TEP-FDG (Ossenkoppele et al., 2016). On note également un parallélisme entre la fixation du ligand tau chez les patients MA et la progression des lésions tau définie par les stades de Braak (Schwarz et al., 2016).

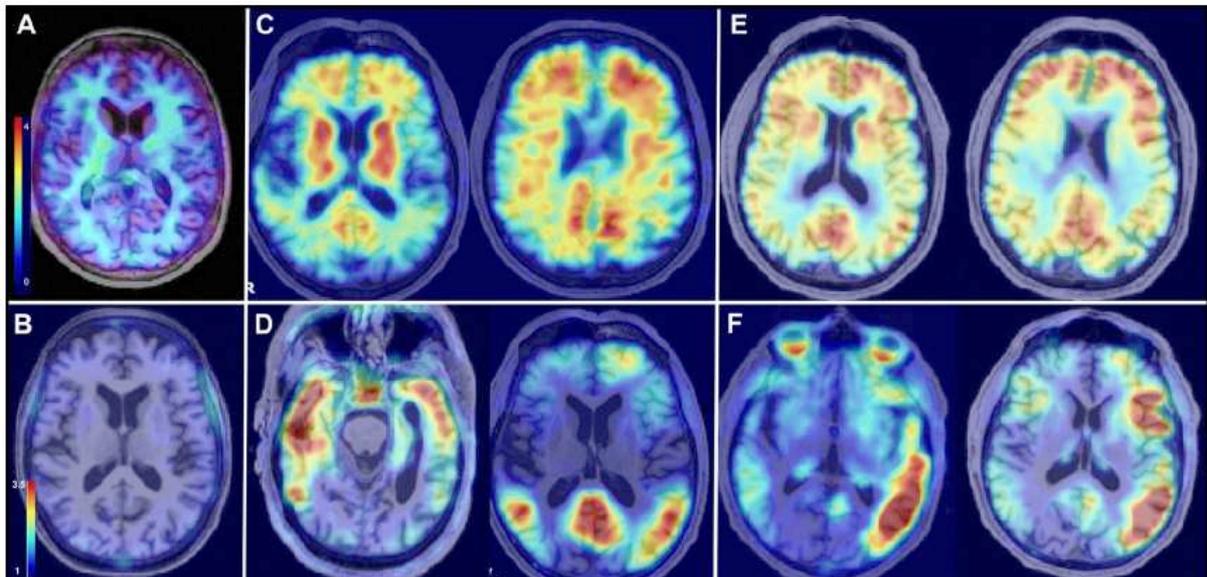


Figure 10. Imagerie amyloïde et tau dans la MA. Imagerie amyloïde en TEP-PiB (tomographie par émission de positons avec le Pittsburgh compound B) en haut et en TEP-tau (flortaucipir) en bas, en coupes axiales, chez un sujet témoin (A, B), un patient présentant une MA typique amnésique (C, D), et un patient présentant une MA atypique de type aphasie logopénique (E, F). On constate une charge amyloïde comparable et de topographie identique chez les 2 patients MA, alors que le TEP tau montre une fixation à prédominance temporo-pariétale bilatérale dans la MA typique, et à prédominance temporo-pariétale gauche, avec une nette asymétrie, dans la MA atypique langagière.

(Dr Michel Bottlaender, SHFJ, Orsay, CEA, Pr Marie Sarazin et Dr Julien Lagarde, Hôpital Sainte-Anne, Paris ; données issues de l'étude Shatau7-Imatau, PHRC 2013). (Issue de Lagarde et al, 2021b).

[Des études longitudinales ont] montré une progression de la fixation du ligand tau chez des patients présentant une MA au stade de MCI ou de démence, qui semble refléter l'évolution des troubles cognitifs, en particulier dans les régions

correspondant aux stades élevés de la classification de Braak, [notamment les lobes frontaux] (Cho et al., 2019b ; Harrison et al., 2019 ; Pontecorvo et al., 2019 ; Sintini et al., 2019a).

6.4. Principaux résultats dans les tauopathies non MA : revue de la littérature

Nous allons passer en revue les principaux résultats obtenus jusqu'à présent en imagerie tau (tant antérieurement que postérieurement à l'étude présentée dans la partie 2 de cette thèse) avec les ligands de première génération dans les principaux types de tauopathies non MA supposées, à savoir les DFT comportementales (DFTc), les syndrome corticobasaux de type DCB et PSP, et les aphasies progressives primaires, notamment de type agrammatique.

6.4.1. Imagerie TEP tau dans les DFT

Dans la DFTc sporadique, les résultats sont plutôt hétérogènes, du fait probablement de l'hétérogénéité neuropathologique de cette maladie, qui est sous-tendue dans 40% des cas environ par une tauopathie, les 60% restants étant principalement en lien avec des lésions de type TDP-43, et beaucoup plus rarement avec des lésions FUS (*Fused-in-Sarcoma*). Alors que certaines études ne semblent pas montrer d'augmentation spécifique de la fixation du traceur dans ces pathologies (Bevan-Jones et al., 2020), d'autres montrent une fixation principalement limitée à la substance blanche frontale et parfois aux noyaux gris centraux (Cho et al., 2018 ; Son et al., 2019 ; Ghirelli et al., 2020), et d'autres encore une fixation corticale fronto-temporale chez certains patients (Tsai et al., 2019). De façon inattendue, une fixation au niveau du lobe temporal droit et du cortex orbito-frontal a été décrite chez 3 patients présentant une DLFT-TDP avec confirmation neuropathologique (Ghirelli et al., 2020).

Les données sont plus homogènes chez les patients présentant une mutation du gène *MAPT*, qui conduit le plus souvent à un phénotype clinique de type DFTc, avec, pour ceux dont la mutation conduit à une tauopathie 3R/4R proche de celle rencontrée dans la MA, une élévation nette de la fixation du traceur prédominant dans les régions fronto-temporales (Jones et al., 2018 ; Bevan-Jones et al., 2016 ; Convery et al., 2019 ; Spina et al., 2017 ; Smith et al., 2016 ; Wolters et al., 2021b). Les mutations conduisant à la formation d'une tauopathie

4R montrent cependant une fixation du traceur beaucoup plus limitée, semblant prédominer au niveau de la substance blanche (Jones et al., 2018).

Les données concernant les mutations *c9orf72*, qui conduisent à une pathologie TDP-43 de type A, B ou C, sont plus hétérogènes, certaines études rapportant une quasi-absence de fixation chez ces patients (Smith et al., 2019a), alors que d'autres rapportent des anomalies affectant les pôles frontaux (Tsai et al., 2019), le cortex fronto-temporal (Bevan-Jones et al., 2018b) ou le cortex entorhinal (Ly et al., 2019). Les données concernant les deux patients rapportés porteurs d'une mutation *GRN*, qui conduit à une pathologie TDP-43 de type A montrent de façon surprenante des anomalies du cortex frontal, des noyaux gris, et des pôles temporaux chez l'un d'eux (Soleimani-Meigooni et al., 2020), et sont difficiles d'interprétation chez l'autre, car ce patient avait une imagerie amyloïde positive (Tsai et al., 2019) (tableau 7).

Tableau 7. Imagerie tau dans les DFTc

Etude	Population	Ligand	Topographie de l'élévation de la fixation du traceur
Bevan-Jones et al., 2020	10 DFTc	Flortaucipir	Absence de fixation spécifique dans les DFTc
Cho et al., 2018	20 DFTc	Flortaucipir	Putamen et globus pallidus, ainsi que dans la substance blanche frontale
Son et al., 2019	9 DFTc	THK-5351	DFTc : substance blanche frontale
Ghirelli et al., 2020	3 DFT-TDP, 1 DFT-tau avec diagnostic neuropathologique	Flortaucipir	DFT-TDP : lobe temporal droit et cortex orbito-frontal bilatéral DFT-tau : substance blanche frontale et temporale antérieure, lobe temporal postérieur droit
Soleimani-Meigooni et al., 2020	1 maladie à grains argyrophiles, 2 mutations <i>MAPT</i> , 1 mutation <i>GRN</i> , 1 mutation <i>c9orf72</i> , 1 mutation <i>FUS</i> avec diagnostic neuropathologique	Flortaucipir	Maladie à grains argyrophiles : noyaux gris, substance noire, lobe temporal droit Mutations <i>MAPT</i> : lobe temporal, noyaux gris Mutation <i>GRN</i> : cortex frontal, noyaux gris, pôles temporaux Mutation <i>c9orf72</i> : substance blanche frontale, noyaux gris Mutation <i>FUS</i> : lobe frontal
Tsai et al., 2019	10 DFTc, 6 mutations <i>MAPT</i> , 5 mutations <i>c9orf72</i> et 1 mutation <i>GRN</i>	Flortaucipir	DFTc : région fronto-temporale chez 5 patients sur 10 Mutations <i>MAPT</i> : pôles temporaux et insula gauche Mutations <i>c9orf72</i> : pôles frontaux Mutation <i>GRN</i> : lobes frontal, pariétal et temporal gauches, mais imagerie amyloïde positive
Wolters et al., 2021b	9 patients porteurs d'une mutation <i>MAPT</i> à un stade symptomatique ou pré-symptomatique (P301L, R406W, L315R, S320F, G272V)	Flortaucipir	Rétention du traceur plus élevée chez les sujets symptomatiques, en particulier ceux porteurs d'une mutation R406W associée à une tauopathie 3R/4R (lobe frontal, temporal, pariétal, cingulaire antérieur, insula, amygdale)
Jones et al., 2018	10 patients et 3 porteurs asymptomatiques de mutations du gène <i>MAPT</i> impliquant l'exon 10 et conduisant à une tauopathie 4R (N279K, S305N, P301L) ou en dehors de l'exon 10 et conduisant à une tauopathie 3R/4R (V337M, R406W)	Flortaucipir	Profil proche des patients MA, avec une atteinte préférentielle des régions temporales antérieures chez les patients présentant une tauopathie 3R/4R. Atteinte beaucoup plus limitée, prédominant dans la substance blanche chez les patients présentant une tauopathie 4R
Bevan-Jones et al., 2016	1 patient porteur d'une mutation 10+16 C>T du gène <i>MAPT</i> conduisant à une tauopathie 4R ressemblant à celle de la DCB	Flortaucipir	Régions temporales antérieures et dans une moindre mesure frontales
Convery et al., 2019	1 DFTc avec mutation Q351R du gène <i>MAPT</i>	Flortaucipir	Régions fronto-temporales, ainsi que sous-corticales

Spina et al., 2017	1 patient présentant une mutation V337M du gène <i>MAPT</i>	Flortaucipir	Régions fronto-temporales
Smith et al., 2016	3 patients présentant une mutation R406W du gène <i>MAPT</i>	Flortaucipir	Régions fronto-temporales
Bevan-Jones et al., 2018b	1 patient DFTc porteur d'une mutation <i>c9orf72</i>	Flortaucipir	Cortex fronto-temporal
Ly et al., 2019	9 patients présentant une mutation <i>c9orf72</i>	Flortaucipir	Cortex entorhinal
Smith et al., 2019a	6 patients porteurs d'une mutation <i>c9orf72</i>	Flortaucipir	Mutation <i>c9orf72</i> : discrètement dans les régions frontales inférieures en ROI, non retrouvé en analyse voxel à voxel

6.4.2. Imagerie TEP tau dans les DCB

Les études concernant la dégénérescence corticobasale montrent de façon assez constante une augmentation de la fixation du traceur dans les noyaux gris centraux (pallidum, putamen, thalamus), du côté opposé à celui qui est le plus affecté cliniquement, ainsi que dans le tronc cérébral (McMillan et al., 2016 ; Cho et al., 2017b ; Josephs et al., 2016 ; Smith et al., 2017b ; Goodheart et al., 2021). Une extension corticale est décrite de façon un peu moins constante, affectant notamment le cortex frontal et temporal postérieur (McMillan et al., 2016), le cortex frontal et pariétal (Kikuchi et al., 2016 ; Niccolini et al., 2018), le cortex précentral (Cho et al., 2017b ; Josephs et al., 2016 ; Goodheart et al., 2021), l'aire motrice supplémentaire (Josephs et al., 2016), le cortex moteur et le faisceau corticospinal (Smith et al., 2017b), ou l'insula (Coakeley et al., 2018a). Une extension à la substance blanche en regard de la région précentrale a également été rapportée (Cho et al., 2017b) (tableau 8).

Tableau 8. Imagerie tau dans les DCB/SCB

Etude	Population	Ligand	Topographie de l'élévation de la fixation du traceur
McMillan et al., 2016	1 patient présentant une DCB avec diagnostic autopsique	Flortaucipir, 15 mois et 5 mois avant le décès	Substance noire, globus pallidus, tronc cérébral, avec extension au cortex frontal et temporal postérieur lors du suivi
Ali et al., 2018	7 patients présentant un SCB et 7 présentant une apraxie de la parole, dont 8 avaient une imagerie amyloïde négative	Flortaucipir	Patients amyloïde positifs : Cortex moteur et prémoteur, avec parfois une extension à d'autres régions corticales chez 3 patients/6 Patients amyloïde négatifs : AMS et cortex prémoteur chez les patients présentant une apraxie de la parole
Ghirelli et al., 2020	10 DCB avec diagnostic neuropathologique	Flortaucipir	Cortex moteur et prémoteur, globus pallidus
Soleimani-Meigooni et al., 2020	2 DCB avec diagnostic neuropathologique	Flortaucipir	Cortex péri-rolandique, gyrus frontal inférieur, noyaux gris centraux (pallidum), substance blanche frontale, substantia nigra
Goodhaert et al., 2021	8 patients ayant un SCB amyloïde négatif, dont 3 avec diagnostic autopsique de DCB	Flortaucipir	Gyrus précentral, pallidum
Cho et al., 2017b	6 patients présentant un SCB	Flortaucipir	Pallidum bilatéral, putamen et thalamus du côté opposé à celui le plus atteint cliniquement, tronc cérébral, cortex et substance blanche de la région précentrale
Tsai et al., 2019	10 SCB	Flortaucipir	SCB : substance blanche frontale
Coakeley et al., 2018a	1 patient présentant une DCB avec diagnostic autopsique	Flortaucipir, 11 mois avant le décès	Insula
Josephs et al., 2016	1 patient présentant une DCB avec diagnostic autopsique	Flortaucipir, 14 mois avant le décès	Putamen, pallidum, thalamus, cortex précentral, opercule rolandique, AMS, aire de Broca gauche
Kikuchi et al., 2016	5 patients présentant un SCB	THK-5351	Lobes frontaux et pariétaux, globus pallidus
Smith et al., 2017b	8 patients présentant un SCB	Flortaucipir	Cortex moteur, faisceau corticospinal, ganglions de la base du côté opposé à celui le plus atteint cliniquement
Niccolini et al., 2018	11 patients présentant un SCB	Flortaucipir	Cortex pariétal et frontal

6.4.3. Imagerie TEP tau dans les PSP

Dans la PSP, on a rapporté principalement une fixation du ligand tau au niveau du mésencéphale, des noyaux gris centraux (putamen, pallidum, thalamus, noyau subthalamique, noyau caudé, noyau rouge), des noyaux dentelés du cervelet (Passamonti et al., 2017 ; Cho et al., 2017a ; Hammes et al., 2016 ; Ishiki et al., 2016 ; Nicastro et al., 2020 ; Whitwell et al., 2018b ; Schonhaut et al., 2017 ; Sintini et al., 2019b ; Smith et al., 2017a,c ; Brendel et al., 2018 ; Soleimani-Meigooni et al., 2020 ; Malpetti et al., 2021a), une extension corticale au lobe frontal ayant été mentionnée dans certaines études (Whitwell et al., 2018b ; Brendel et al., 2018 ; Malpetti et al., 2021a). Une étude n'a pas retrouvé d'élévation significative de la fixation du traceur (Coakeley et al., 2017). Cependant, la spécificité de cette fixation sous-corticale pour une tauopathie, bien qu'elle soit détectée dans des régions concordantes avec ce qu'on peut attendre dans cette pathologie, a été mise en question, du fait notamment de l'absence de corrélation entre la fixation du ligand et la sévérité des troubles moteurs dans plusieurs études (Cho et al., 2017a ; Schonhaut et al., 2017 ; Malpetti et al., 2021a), et du fait d'une correspondance imparfaite entre les données obtenues *in vivo* et l'examen post-mortem (Smith et al., 2017c ; Malpetti et al., 2021a) (tableau 9).

Tableau 9. Imagerie tau dans la PSP

Etude	Population	Ligand	Topographie de l'élévation de la fixation du traceur
Passamonti et al., 2017	19 PSP	Flortaucipir	Tronc cérébral, putamen, pallidum, thalamus, noyau dentelé du cervelet
Cho et al., 2016	14 PSP	Flortaucipir	Putamen, pallidum, noyau sub-thalamique, noyau dentelé
Hammes et al., 2016	1 PSP	Flortaucipir	Pallidum, mésencéphale
Ishiki et al., 2016	3 PSP	THK-5351	Pallidum, mésencéphale
Brendel et al., 2018	11 PSP	THK-5351	Mésencéphale, pallidum, cortex frontal, medulla oblongata
Coakeley et al., 2017	6 PSP	Flortaucipir	Pas d'élévation significative de fixation détectée
Nicastro et al., 2020	23 PSP	Flortaucipir	Fixation du traceur dans le thalamus, le putamen et le noyau dentelé corrélée à la perte de volume dans les régions frontales
Ghirelli et al., 2020	10 PSP avec diagnostic neuropathologique	Flortaucipir	Tronc cérébral et noyau dentelé du cervelet
Soleimani-Meigooni et al., 2020	4 PSP avec diagnostic neuropathologique	Flortaucipir	Noyaux gris centraux (pallidum), substance blanche frontale, mésencéphale
Whitwell et al., 2018b	30 PSP dont 12 avec une imagerie amyloïde positive	Flortaucipir	Mésencéphale, noyau dentelé, thalamus, noyau sub-thalamique, pallidum, putamen, noyau caudé, lobe frontal
Schonhaut et al., 2017	33 PSP	Flortaucipir	Pallidum, putamen, noyau sub-thalamique, mésencéphale, noyau dentelé
Sintini et al., 2019b	34 PSP, issu de la même équipe que Whitwell et al, 2017	Flortaucipir	Mésencéphale, noyau dentelé, thalamus, noyau sub-thalamique, pallidum, putamen, noyau caudé, noyau rouge
Smith et al., 2017c	1 PSP avec diagnostic neuropathologique	Flortaucipir, 7 mois avant le décès	Noyaux gris centraux
Smith et al., 2017a	11 PSP	Flortaucipir	Pallidum, putamen
Malpetti et al., 2021a	42 PSP, dont 9 avec un diagnostic neuropathologique	Flortaucipir	Pallidum, lobe frontal, cervelet, lobe occipital

6.4.4. Imagerie TEP tau dans les APP

De façon inattendue, car elles sont le plus souvent (quoique pas systématiquement) sous-tendues par une pathologie TDP-43 de type C, les aphasies progressives de type sémantique sont associées de façon assez constante dans les différentes études à une fixation du ligand tau prédominant dans les régions temporales antérieures gauches, de façon concordante au tableau clinique et au profil d'atrophie corticale dans cette pathologie (Lee et al., 2017 ; Cho et al., 2019a ; Makaretz et al., 2018 ; Bevan-Jones et al., 2018a ; Josephs et al., 2018 ; Schaefferbeke et al., 2018 ; Takaya et al., 2018 ; Bevan-Jones et al., 2020 ; Tsai et al., 2019 ; Smith et al., 2019a). L'hypothèse d'une éventuelle affinité du traceur pour la protéine TDP-43, en particulier de type C, peut être évoquée, de même que celle d'une fixation non spécifique à une autre cible impliquée dans le processus neurodégénératif, comme par exemple la monoamine oxydase B exprimée par les astrocytes. Une étude en autoradiographie n'a pas montré d'affinité notable du traceur pour la protéine TDP-43 en cause dans l'APP sémantique, ce qui suggère que la fixation *in vivo* importante du traceur chez ces patients est en lien avec une cible qui ne serait plus active lors de l'examen post-mortem (Schaefferbeke et al., 2020). Dans l'APP agrammatique, on retrouve principalement une fixation dans le cortex frontal (Cho et al., 2019 ; Pascual et al., 2020), en particulier dans sa partie inférieure gauche (Tsai et al., 2019), avec parfois une extension au lobe temporal (Pascual et al., 2020 ; Utianski et al., 2018b), mais également dans l'aire motrice supplémentaire, le cortex prémoteur (Schaefferbeke et al., 2018), les noyaux gris centraux (Cho et al., 2019a ; Josephs et al., 2018 ; Schaefferbeke et al., 2018), et la substance blanche frontale (Cho et al., 2019a ; Josephs et al., 2018). Dans l'apraxie de la parole progressive, qui est en principe sous-tendue par une tauopathie, on retrouve de façon assez constante une augmentation de la fixation du traceur dans l'aire motrice supplémentaire et le gyrus précentral, ainsi que dans l'aire de Broca en cas d'aphasie associée (Utianski et al., 2018a,b ; 2020) (tableau 10).

Tableau 10. Imagerie tau dans les APP

Etude	Population	Ligand	Topographie de l'élévation de la fixation du traceur
Lee et al., 2017	5 APPs	THK-5351	Lobe temporaux antérieurs et latéraux, prédominant à gauche
Cho et al., 2019a	10 APPag, 18 APPs, 6 APPlog	Flortaucipir	APPag : cortex frontal, substance blanche frontale, noyaux gris centraux APPs : lobe temporal antérieur gauche APPlog : atteinte corticale plus diffuse, prédominant sur le cortex temporal latéral gauche
Bevan-Jones et al., 2020	11 APPs, 10 APPag	Flortaucipir	Lobe temporal gauche chez les APPs en comparaison des contrôles
Tsai et al., 2019	11 APPag, 2 APPs	Flortaucipir	APPag : gyrus frontal inférieur gauche APPs : pôle temporal gauche
Makaretz et al., 2018	7 APPs	Flortaucipir	Lobe temporal antérieur, à prédominance gauche
Bevan-Jones et al., 2018a	7 APPs	Flortaucipir	Lobes temporaux
Josephs et al., 2018	13 APPag, 13 APPs, 14 APPlog	Flortaucipir	APPag : substance blanche frontale et noyaux gris centraux APPs : lobes temporaux antéro-médians à prédominance gauche APPlog : régions corticales diffuses à prédominance temporo-pariétale
Smith et al., 2019a	6 APPs	Flortaucipir	APPs : cortex temporal latéral
Pascual et al., 2020	8 APPag	Flortaucipir	Lobe frontal et lobe temporal postérieur
Schaeffer et al., 2018	12 APPag, 5 APPs, 3 APPlog	THK-5351	APPag : AMS, cortex prémoteur gauche, thalamus, noyaux gris centraux, mésencéphale APPs : lobes temporaux, cortex frontal ventromédial droit APPlog : plus hétérogène, principalement cortex temporal et frontal
Takaya et al., 2018	1 APPs, 1 APPlog	THK-5351	APPs : lobes temporaux, prédominant à gauche APPlog : lobes frontaux et temporaux
Utianski et al., 2018a	14 patients présentant une apraxie de la parole progressive primaire, associée à une aphasie pour 7 d'entre eux	Flortaucipir	Gyrus précentral, AMS, aire de Broca (cette dernière uniquement chez les patients présentant une aphasie concomitante)
Utianski et al., 2020	13 patients présentant une apraxie de la parole (dont 8 ont été inclus dans Utianski et al, 2018) avec un suivi longitudinal	Flortaucipir (2 examens à 1 an d'intervalle)	Augmentation de la fixation entre les 2 visites dans le gyrus précentral, le pallidum, les gyri frontaux supérieur et moyen
Utianski et al., 2018b	9 APPag, dont 4 avec apraxie de la parole	Flortaucipir	APPag sans apraxie de la parole : lobes frontal et temporal gauches APPag avec apraxie de la parole : AMS, lobes frontaux, précunéus, gyrus précentral gauche

6.5. Intégration de l'imagerie tau dans l'approche diagnostique

Bien que la TEP tau soit encore largement réservée à la recherche, notamment en France, elle commence à être intégrée aux critères de diagnostic biologique de la MA (Jack et al., 2018b). Une classification dite AT(N) a été ainsi proposée (A pour amyloïde ; T pour tauopathie, N pour neurodégénérescence). Elle permet de définir la MA et surtout les pathologies non Alzheimer (également appelées *suspected non-AD pathophysiology* – SNAP) non plus seulement par l'absence de pathologie amyloïde, mais par l'absence de la combinaison de lésions amyloïdes et tau, le diagnostic principal ne pouvant pas être celui d'une MA en l'absence de profil A+T+ chez des patients N+ (tableau 11) (Jack et al., 2018b).

Tableau 11. Détail des différentes catégories diagnostiques selon le profil des biomarqueurs comme définies par Jack et al., 2018b.

Profil ATN	Catégorie de biomarqueurs	
Pas de biomarqueur disponible	Syndrome clinique de type Alzheimer	
A-T-N-	Profil normal	
A+T-N-	Anomalies pathologiques de type Alzheimer	Continuum Alzheimer
A+T+N-	MA	
A+T+N+	MA	
A+T-N+	Association d'anomalies pathologiques de type Alzheimer et de type non Alzheimer	
A-T+N-	Pas de MA	
A-T-N+	Pas de MA	
A-T+N+	Pas de MA	

MA : maladie d'Alzheimer ; A : peptide amyloïde agrégé ; T : protéine tau agrégée ; N : neurodégénérescence ou perte neuronale.

Cependant, des questions demeurent quant à la façon dont la tauopathie doit être définie *in vivo*, et dont la classification AT(N) pourrait être utilisée en pratique clinique.

Tout d'abord, se pose la question de la place des 2 marqueurs de tauopathie que sont le dosage de la protéine tau phosphorylée dans le LCS et la TEP tau pour définir la présence de lésions tau. Ces marqueurs reflètent probablement des aspects distincts de la pathologie tau et ne peuvent être utilisés de façon interchangeable. La TEP tau aurait davantage de pertinence à

la phase symptomatique, alors que le dosage de la protéine tau phosphorylée serait plus sensible au stade préclinique (Mattsson-Carlgrén et al., 2020). Quel que soit le marqueur considéré, la question de la dichotomisation des données peut s'avérer problématique, car elle impose la définition de seuils précis, qui sont souvent difficiles à déterminer (Mattsson-Carlgrén et al., 2020). Concernant l'imagerie tau en TEP, des questions demeurent quant à la définition de la meilleure région d'intérêt et des seuils de positivité (Villemagne et al., 2021). Comme nous le verrons plus loin dans la partie 1, la méta-région temporale proposée comme référence par Jack et al (2017) pose la double difficulté de risquer de surestimer une éventuelle tauopathie chez des sujets asymptomatiques, mais surtout celle de méconnaître une éventuelle tauopathie débutante et circonscrite aux régions temporales internes, car cette méta-région comporte également les gyri temporaux inférieur et moyen. Les travaux les plus récents utilisent d'ailleurs des régions temporales internes plus limitées, plus proches des stades précoces de Braak (Leuzy et al., 2021). Un récent consensus d'experts propose de considérer, en plus de la méta-région temporale, le cortex entorhinal pris isolément, le cortex temporal inférieur, le cortex temporo-pariétal, l'ensemble du cortex, et éventuellement d'autres régions spécifiques en fonction des objectifs de l'étude et de la population étudiée (Wolters et al., 2021a).

De même, la question de la détermination des valeurs seuils à considérer pour définir la positivité reste ouverte. On utilise le plus souvent des z-scores déterminés à partir d'une population de contrôles, mais l'âge de ces contrôles a son importance en fonction de l'objectif recherché, le recours à des sujets plus jeunes conduisant a priori à une meilleure sensibilité (Villemagne et al., 2021).

Des efforts importants d'harmonisation sont encore nécessaires, à l'image de ce qui commence à être fait pour l'imagerie amyloïde (LaJoie et al., 2019 ; Amadoru et al., 2020), afin de déterminer des valeurs seuils uniques en fonction des traceurs, des groupes contrôles, des appareils TEP et des méthodes de traitement des images (Villemagne et al., 2021).

Enfin, la place exacte de la TEP tau parmi les autres biomarqueurs devra être définie en vue de son éventuelle utilisation plus large en pratique clinique (Wolters et al., 2021a).

7. Marqueurs tau plasmatiques

Le développement de marqueurs sanguins moins coûteux et moins invasifs est un enjeu important. Le dosage plasmatique des peptides A β 42 et A β 40 est en développement, mais est rendu difficile par la faible expression périphérique du peptide amyloïde (Simren et al., 2020).

Malgré des difficultés similaires pour la protéine tau (Xia et al., 2021), des résultats prometteurs ont en revanche été obtenus très récemment concernant le dosage plasmatique de la protéine P-tau181, dont la valeur diagnostique pour détecter les patients « amyloïde positifs » a été soulignée, associée à une corrélation avec la charge tau mesurée en TEP (Thijssen et al., 2020). Des études suggèrent que le dosage plasmatique de la protéine P-tau181 pourrait avoir une valeur pronostique sur le déclin cognitif à un an et sur la progression de l'atrophie de l'hippocampe (Karikari et al., 2020), de même que sur l'évolution de l'hypométabolisme et de l'atrophie corticale dans la MA (Hansson et al., 2020). En outre, une étude récente a également montré la valeur du dosage plasmatique de la protéine P-tau217 pour prédire l'augmentation longitudinale de la fixation du ligand tau en TEP dans le cortex entorhinal chez les participants présentant initialement une imagerie tau normale (Janelidze et al., 2021). Le dosage plasmatique de la protéine P-tau217 semble plus performant que celui de la protéine P-tau181 pour le diagnostic différentiel entre MA et DLFT. De plus, il est davantage associé à la présence d'une amyloïdopathie et à la charge tau mesurée en TEP (Thijssen et al., 2021). Enfin, la valeur pronostique des marqueurs plasmatique sur l'évolution cognitive a été soulignée récemment (Pereira et al., 2021a).

8. Relations entre TEP tau et dosages de la protéine tau dans le sang et le LCS

Bien que des corrélations aient été montrées entre la fixation du ligand tau et les dosages des protéines tau et P-tau dans le LCS (LaJoie et al., 2018), il semble, comme pour la pathologie amyloïde, que la TEP tau et les marqueurs du LCS reflètent des aspects différents de la pathologie tau, l'élévation de la P-tau181 dans le LCS semblant précéder la positivité de l'imagerie tau (Meyer et al., 2020 ; Mattsson-Carlgren et al., 2020). Au-delà de la différence liée aux informations topographiques supplémentaires apportées par la TEP, la charge tau mesurée en TEP continue d'augmenter durant toute la phase symptomatique de la maladie, alors que les marqueurs biologiques atteignent un plateau bien avant le stade de démence (Wolters et al., 2021a). Une étude récente suggère en effet que les marqueurs biologiques de la tauopathie dans le LCS et le plasma sont plus fortement associés avec les composantes précoces de la MA (en particulier avec la pathologie amyloïde), alors que la TEP tau est davantage corrélée à la cognition et aux marqueurs de neurodégénérescence. Il semble donc que les marqueurs biologiques soient plus adaptés pour un diagnostic précoce de la MA, alors que la TEP tau permet plutôt de différencier la MA des autres pathologies à des stades

symptomatiques et plus avancés, et de suivre la progression de la maladie (Ossenkoppele et al., 2021b).

9. L'intérêt de la combinaison des biomarqueurs pour affiner la compréhension des mécanismes de la MA

Au-delà de la détection des protéinopathies causales à visée diagnostique dans les maladies neurodégénératives, les différents biomarqueurs permettent également de mieux en comprendre les mécanismes. Du fait de la complexité des interactions mentionnées plus haut entre des processus distincts, dont certains, comme par exemple la neuro-inflammation, ont été passés sous silence ici, dans la physiopathologie des maladies neurodégénératives, une approche multimodale combinant différentes méthodes d'appréciation *in vivo* des mécanismes impliqués apparaît nécessaire. Les méthodes d'imagerie évoquées plus haut, en particulier la combinaison de l'imagerie TEP avec l'IRM morphologique (volume, épaisseur corticale, connectivité) ou fonctionnelle (connectivité fonctionnelle notamment) peuvent permettre de tester différentes hypothèses et modèles théoriques. La combinaison de l'imagerie TEP amyloïde et tau, de la TEP-FDG et de l'IRM a par exemple permis, principalement par des analyses transversales, de préciser la relation topographique entre les pathologies amyloïde et tau, et la neurodégénérescence dans la MA : la pathologie amyloïde apparaît plus étendue dès le début de la maladie et tout au long de son évolution, alors que la pathologie tau est au départ plus focale et s'étend progressivement au cours de la maladie, pour atteindre un profil topographique proche de la pathologie amyloïde dans les stades les plus avancés, la neurodégénérescence suivant un profil topographique proche de la tauopathie avec cependant une étendue moindre, et une forte corrélation avec les troubles cognitifs (Iaccarino et al., 2021). Plusieurs études récentes ont également décrit une tauopathie précoce dans les régions temporales internes de façon très circonscrite, qui connaît ensuite une extension corticale beaucoup plus large chez certains individus sous l'effet de la charge amyloïde (Chen et al., 2021 ; Sanchez et al., 2021). Des études ont également suggéré que la propagation de la tauopathie mesurée en TEP semble se faire préférentiellement au sein de réseaux de neurones fortement reliés via les voies de connexion neuronales (Ossenkoppele et al., 2019 ; Chen et al., 2021), avec probablement un effet facilitateur du peptide amyloïde (Vogel et al., 2020). Il reste cependant beaucoup à faire, et il est probable que la combinaison de marqueurs d'imagerie et des liquides biologiques permettra d'élargir davantage nos connaissances en

prenant en compte les différents aspects des pathologies amyloïde et tau, ainsi que des mécanismes modulateurs potentiels, au-delà des seules protéinopathies.

10. Soigner sans guérir

En tant que cliniciens, nous sommes encore actuellement confrontés à la frustration de ne pouvoir proposer au patient aucun traitement curatif une fois le diagnostic (parfois difficilement) posé. Cela induit une relation particulière avec le patient, dans la cadre d'une maladie chronique, qui va nous conduire à le suivre pendant un temps souvent long, et à malheureusement constater avec une certaine impuissance la dégradation progressive de son état, vécue très douloureusement par son entourage. Il ne s'agit pas pour autant de dire que nous ne pouvons rien faire, car des traitements symptomatiques existent, visant, par le biais de médicaments ou de mesures non médicamenteuses, à contrôler ou améliorer certains symptômes. L'effet de ces différents traitements, quoique partiel et modéré, est cependant réel, et peut apporter une aide au quotidien, dont il est évidemment impossible de se satisfaire et de se contenter.

Cette situation souligne la nécessité de mieux diagnostiquer ces maladies de façon fiable et à des stades précoces, de développer de meilleurs outils pronostiques pour mieux rendre compte de leur hétérogénéité (afin d'adapter les soins aux patients et de mieux concevoir les essais thérapeutiques), et de mieux en comprendre les mécanismes afin de développer des pistes de traitements curatifs.

L'objet du présent travail de thèse est d'étudier l'apport que pourrait avoir l'imagerie tau en TEP couplée à l'imagerie amyloïde dans cette démarche.

Contributions expérimentales

1. Principaux Objectifs

Ce travail de thèse est centré sur la détection couplée *in vivo* de la pathologie amyloïde fibrillaire ($[^{11}\text{C}]\text{-PiB}$) et de la tauopathie en imagerie TEP en utilisant pour cette dernière le ligand le plus répandu jusqu'à présent, appelé $[^{18}\text{F}]\text{-flortaucipir}$ (anciennement AV-1451). Pour les raisons mentionnées plus haut, l'avènement de l'imagerie tau il y a quelques années a suscité de grands espoirs, et a déjà permis certaines avancées, en particulier la différenciation des patients présentant une MA et des contrôles, avec une bonne correspondance avec les données issues de l'examen post-mortem. L'effet de certains facteurs tels que l'âge, le sexe, ou le génotype *ApoE* sur la fixation du traceur a également été étudié, tant chez les sujets contrôles que chez les patients présentant une MA. Cependant, un certain nombre de questions concernant l'utilité de l'imagerie tau restent en suspens, comme son rôle dans le diagnostic étiologique chez des patients présentant des troubles cognitifs légers au-delà de la simple distinction entre MA et sujets contrôles, ou son utilité en terme pronostique dans la MA (Wolters et al., 2021a).

Dans ce travail de thèse, nous avons considéré l'imagerie tau couplée à l'imagerie amyloïde pour aborder successivement les questions suivantes, qui en constitueront les 3 parties :

- 1) La première question est celle de l'apport de l'imagerie tau couplée à l'imagerie amyloïde dans le diagnostic étiologique de patients présentant un phénotype clinique spécifique et fréquent, à savoir le syndrome amnésique de type hippocampique au stade de trouble cognitif léger. En d'autres termes, l'imagerie moléculaire « protéique » permet-elle de distinguer des sujets SNAP (*suspected non-AD pathophysiology*) de ceux présentant une MA débutante ? Dans cette étude, nous

avons aussi étudié l'évolution de l'atrophie corticale et du déclin cognitif après 2 ans de suivi pour tester l'hypothèse de trajectoires distinctes selon la signature moléculaire initiale en TEP.

- 2) La deuxième question est celle de l'apport de l'imagerie tau pour la détection de tauopathies non MA supposées dans des syndromes cliniques plus rares que sont la dégénérescence fronto-temporale de forme comportementale, l'aphasie progressive de type agrammatique (le plus souvent sous-tendue par une tauopathie) et le syndrome corticobasal de type PSP Richardson. La plus faible affinité du ligand pour les tauopathies non MA nous a conduit à discuter une nouvelle méthode de quantification de la fixation du traceur à un temps plus tardif après l'injection.
- 3) La troisième partie de ce travail de thèse traite de l'utilité de l'imagerie tau comme marqueur pronostique évolutif de la MA. L'étude que nous avons menée sur ce sujet nous a également permis d'aborder des considérations physiopathologiques concernant la relation entre la tauopathie détectée *in vivo* et la neurodégénérescence matérialisée à la fois par l'atrophie corticale et par le déclin cognitif.

Les données utilisées dans ce travail sont issues de l'étude Shatau7 (Investigateur principal : Pr Marie Sarazin, Promoteur : GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences) (ID RCB 2014-A01676-41 ; NCT02576821) et de son étude ancillaire IMATAU (Investigateur principal : Dr Michel Bottlaender, Promoteur : CEA) (EudraCT2015-000257-20).

Ces études ont consisté à recueillir chez des patients présentant une MA ou des pathologies apparentées au cours d'un suivi annuel de 2 ans des données multimodales combinant des paramètres cliniques, biologiques et d'imagerie (IRM 3T, TEP amyloïde et tau) (figure 11).

Les critères d'inclusion spécifiques à chaque groupe de sujets seront précisés dans chacune des parties de ce travail.

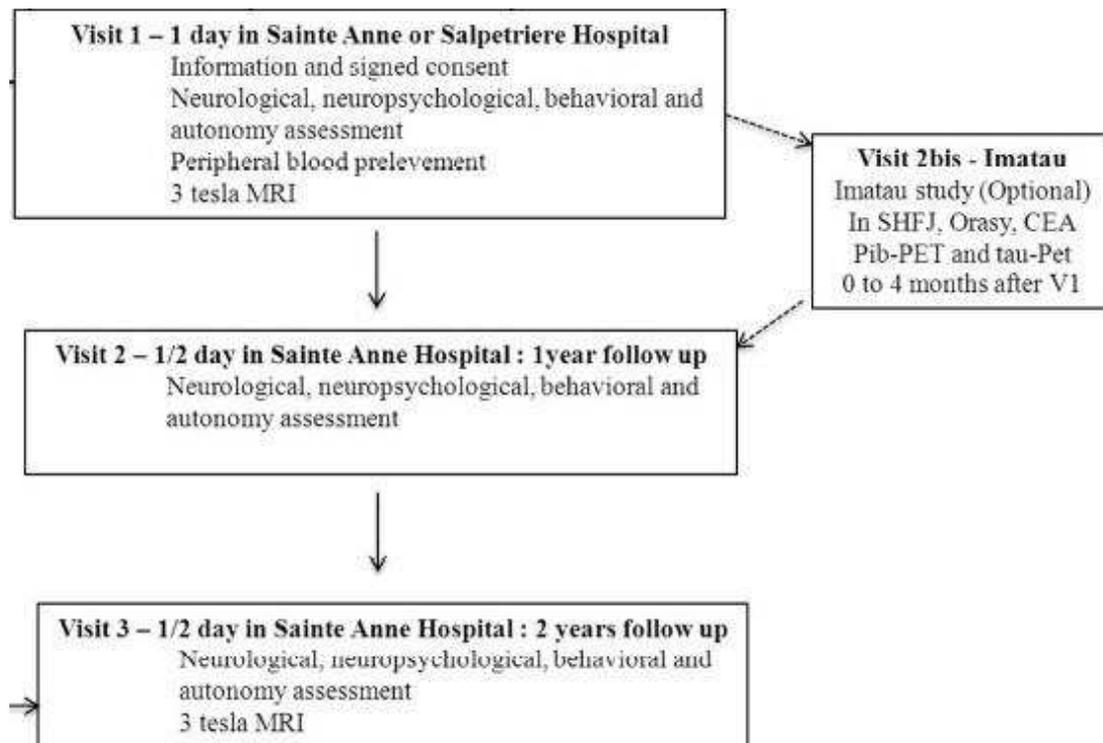


Figure 11. Schéma des différentes visites réalisées dans le cadre du protocole Shatau7-IMATAU

Les objectifs principaux de ces études étaient :

- déterminer les caractéristiques cliniques et d'imagerie des amnésies progressives supposées non en lien avec une MA, en comparaison avec la MA typique
- quantifier la charge tau en TEP par le ligand flortaucipir dans la maladie d'Alzheimer et dans des tauopathies non MA supposées

2. PARTIE 1 : La TEP tau en tant que marqueur diagnostique. Etude de l'hétérogénéité moléculaire du syndrome amnésique de type hippocampique

2.1. Introduction

Un des enjeux actuels dans les maladies neurodégénératives cognitives est de parvenir à un diagnostic étiologique le plus précis et le plus précoce possible, dès le stade de troubles cognitifs légers, dans des phénotypes cliniques dont les études neuropathologiques suggèrent de plus en plus l'hétérogénéité biologique.

L'amnésie progressive est un phénotype clinique très fréquent, qui constitue la caractéristique principale de la MA typique. Le syndrome amnésique de type temporal interne, ou de type hippocampique, est celui décrit dans la MA, et se caractérise par un faible rappel libre non normalisé par des indices sémantiques dans des tests contrôlant l'encodage. Au début de la maladie, ce profil amnésique est corrélé à l'atrophie de l'hippocampe et à la perte de substance grise dans le lobe temporal médian dès le stade prodromal (Sarazin et al., 2010), ainsi qu'au dosage des biomarqueurs protéiques de la MA dans le LCS (Wagner et al., 2012). Il est censé refléter le dysfonctionnement de l'hippocampe, qui sous-tend le syndrome amnésique de type hippocampique (Dubois et al., 2014). La présence d'un syndrome amnésique de type hippocampique a été proposée comme un marqueur clinique central de la MA typique dans les recommandations de l'International Working Group (IWG), mais elle doit être accompagnée de marqueurs physiopathologiques évocateurs de MA pour établir un diagnostic, en particulier à un stade précoce. La question de savoir si le syndrome amnésique de type hippocampique est une signature de la MA a été relancée dans une étude neuropathologique récente, montrant que l'évaluation du rappel libre et du rappel indicé manque de précision pour prédire le diagnostic neuropathologique de MA (Bertoux et al., 2020).

2.1.1. L'hétérogénéité neuropathologique du syndrome amnésique de type hippocampique

La MA est en effet loin d'être la seule cause d'amnésie progressive (Caroli et al., 2015 ; Hornberger & Piguet, 2012). L'hétérogénéité biologique de ce phénotype clinique a été soulignée (Nettiksimmons et al., 2014). Des études neuropathologiques ont également montré

que différentes lésions pathologiques autres que la MA peuvent entraîner des déficits de mémoire épisodique similaires à ceux observés dans la MA (Bertoux et al., 2020). Parmi les causes potentielles de syndrome amnésique, outre la maladie à corps de Lewy, la dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT) ou les lésions vasculaires, l'attention s'est récemment portée sur la sclérose hippocampique (SH) du sujet âgé et sur l'encéphalopathie TDP-43 liée à l'âge à prédominance limbique (*Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy- LATE*), associée ou non à une SH (Nelson et al., 2011 ; Nelson et al., 2019). Une pathologie tau limitée ou prédominant dans les régions limbiques a également été décrite chez des personnes âgées et appelée tauopathie primaire liée à l'âge (*Primary age-related tauopathy- PART*) (Crary et al., 2014). Elle ne fait cependant pas totalement consensus, certains la considérant comme totalement distincte de la MA (Jellinger et al., 2015), ce que d'autres contestent (Duyckaerts et al., 2015). Il est vrai que la pathologie tau décrite dans les PART est très proche de celle caractérisant la MA (présence de paires de filaments hélicoïdaux, de DNF et des isoformes 3R et 4R, voir tableau 6). Certaines études neuropathologiques ont cependant évoqué une répartition possiblement différente des lésions tau dans l'hippocampe entre la MA, où les lésions épargnent fréquemment le champ CA2, et la PART, qui semble affecter davantage cette région (Jellinger, 2018). Il a été proposé de distinguer les PART définis, caractérisés par la présence de DNF dans les régions correspondant aux stades I/IV de Braak en l'absence de plaque amyloïde, des PART possibles, avec des plaques amyloïdes légères, correspondant au score 1-2 de Thal, et qui pourraient quant à eux correspondre à des MA légères. Des études longitudinales avec des données neuropathologiques ont montré des trajectoires cognitives distinctes entre les patients diagnostiqués comme PART, et ceux diagnostiqués comme MA, avec une évolution cognitive plus marquée chez les patients MA, qui présentaient également une fréquence plus élevée de l'allèle E4 du gène de l'apolipoprotéine E (Bell et al., 2018 ; Teylan et al., 2020), alors que la PART serait davantage associé à l'haplotype H1 du gène *MAPT* (Humphrey et al., 2020). Cela tend à en faire 2 entités distinctes. Cette question reste cependant débattue et souligne la problématique de l'interaction entre les pathologies amyloïde et tau dans la MA. Bien que la PART ait surtout été décrit, comme son nom l'indique, dans des populations âgées, il a été suggéré que des anomalies neuropathologiques compatibles avec une PART pouvaient également être présentes chez des individus plus jeunes, autour de 65 ans, en particulier chez les femmes (Humphrey et al., 2020).

2.1.2. Le concept de SNAP

Le terme SNAP, ou "*suspected non-AD pathophysiology*" (Jack et al., 2012 ; Jack et al., 2016 ; Dani et al., 2017) a été proposé pour rendre compte des patients chez qui des pathologies autres que la MA (et en particulier non amyloïdes) expliquent les troubles cognitifs et les lésions cérébrales qui les sous-tendent. La dernière version des critères du National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) pour le diagnostic de MA définit les SNAP comme l'absence de lésions amyloïdes et tau (Jack et al., 2018b).

Cependant la différenciation *in vivo* de la MA et des SNAP, et a fortiori la détection des différents mécanismes étiologiques potentiels sous-tendant les SNAP reste très difficile. Une des difficultés provient du fait que le terme SNAP est souvent utilisé indépendamment du phénotype clinique, et même fréquemment pour désigner des sujets ne présentant aucun trouble cognitif, mais chez qui des signes de neurodégénérescence (le plus souvent une atrophie sur l'IRM cérébrale) ont été identifiés. Lorsqu'on connaît la difficulté d'interpréter en dehors de tout contexte clinique l'atrophie cérébrale notamment hippocampique, qui n'est d'ailleurs pas forcément un bon marqueur de MA, y compris chez des patients symptomatiques (de Souza et al., 2013), il apparaît que ce terme de SNAP peut renvoyer à des groupes très hétérogènes de patients, n'ayant que peu de choses en commun. Cela en complique d'autant plus l'étude précise et systématique, qui est cependant indispensable pour améliorer le diagnostic étiologique des différents phénotypes cliniques.

2.1.3. Distinction *in vivo* de la MA et des SNAP

Des études *in vivo* utilisant notamment l'imagerie TEP amyloïde, l'atrophie sur l'IRM comme marqueur de neurodégénérescence, et parfois les biomarqueurs protéiques du LCS, ont confirmé l'existence de patients présentant des troubles cognitifs légers (MCI), dont la nature exacte est le plus souvent mal précisée dans la plupart des études, et chez qui les biomarqueurs ne sont pas en faveur d'une MA, mais évoquent plutôt un SNAP (Landau et al., 2016 ; Caroli et al., 2015 ; Wisse et al., 2015 ; Grontvedt et al., 2020).

Bien que la plupart des études visant à distinguer *in vivo* les SNAP des MA aient pour objectif principal de mettre en évidence des trajectoire cognitives distinctes entre les groupes, les résultats obtenus à ce sujet ne sont pas toujours très concordants, probablement en partie du fait de l'hétérogénéité des populations étudiées, qui comportent parfois des sujets asymptomatiques. Alors que certaines études n'ont pas rapporté de tendance significative à

une aggravation des troubles cognitifs chez les SNAP (Burnham et al., 2016), d'autres rapportent au contraire une tendance au déclin cognitif chez ces patients (Grontvedt et al., 2020), avec parfois des différences quantitatives (proportion moindre de patients évolutifs) (Caroli et al., 2015) ou qualitatives (déclin prédominant sur la mémoire épisodique) par rapport à la MA.

L'utilisation de marqueurs topographiques comme la TEP-FDG pour la distinction *in vivo* des patients SNAP et MA a également montré des résultats divergents. Une étude ayant porté sur des patients SNAP définis par les biomarqueurs du LCS sans précision concernant leur phénotype clinique a conclu à l'absence de pattern métabolique distinct par rapport à des patients MA, bien que les anomalies métaboliques soient plus prononcées chez les patients MA (Chiaravalloti et al., 2019). Une autre étude ayant porté sur des patients SNAP présentant une amnésie définis par l'imagerie TEP amyloïde et tau a cependant suggéré qu'un hypométabolisme temporal interne plus marqué que celui de la région temporale inférieure pourrait être un marqueur de sclérose hippocampique plutôt que de MA (Botha et al., 2018a).

2.1.4. *L'importance de l'étude de phénotypes cliniques bien définis au stade de MCI*

Ces résultats quelque peu disparates soulignent l'importance d'aborder la question des éventuels SNAP et de leur distinction avec la MA en tenant compte du phénotype clinique, et en définissant des populations de patients symptomatiques suffisamment homogènes sur le plan clinique, de préférence au stade de troubles cognitifs légers.

Le syndrome amnésique, de par sa fréquence, semble un bon candidat pour initier cette démarche, même s'il est important de bien le définir, et de l'attester par une épreuve permettant un contrôle et un renforcement de l'encodage par un indigage sémantique (Cerami et al., 2017).

La plupart des études utilisant les biomarqueurs du LCS chez les patients présentant un MCI amnésique visent à prédire la progression vers la démence en fonction de la présence ou de l'absence d'un profil évocateur de MA (principalement d'une amyloïdopathie), sans réellement s'intéresser à la caractérisation de l'hétérogénéité biologique du MCI amnésique. Très peu d'études ont en effet confronté la caractérisation cognitive détaillée de patients atteints d'amnésie progressive à l'évaluation *in vivo* des pathologies amyloïde et tau.

La TEP tau, par les informations topographiques qu'elle fournit, semble être un outil prometteur pour détecter une éventuelle tauopathie et pour préciser la signature moléculaire des amnésies progressives en combinaison avec l'imagerie TEP amyloïde.

2.1.5. Utilisation de la TEP tau dans le MCI amnésique

Seules deux études publiées par la même équipe ont utilisé l'imagerie TEP amyloïde et tau pour identifier les SNAP dans de petits groupes de patients amnésiques (Botha et al., 2018a,b). Aucune d'entre elles n'a fourni d'informations sur la fixation régionale individuelle du ligand tau dans les lobes temporaux médians. Elles n'ont pas non plus inclus de données d'imagerie longitudinale, et n'ont pas utilisé une définition stricte du syndrome amnésique de type hippocampique. Dans ces études, les auteurs n'ont considéré que la méta-région temporale évoquée plus haut (Jack et al., 2017) pour apprécier la fixation du ligand tau. En utilisant à la fois l'imagerie amyloïde (index cortical global) et la positivité de l'imagerie tau dans la méta-région temporale comme définition moléculaire de la MA, 62 % (15/24) des patients répondaient aux critères de MA. Comme ils étaient négatifs en imagerie tau dans la méta-région temporale, les autres patients ont été considérés comme SNAP par les auteurs malgré une TEP amyloïde positive chez certains d'entre eux. Néanmoins, on ne peut exclure une tauopathie circonscrite aux régions limbiques, qui correspondrait en fait à une MA, dont la charge tau serait faible comme cela peut se voir dans le MCI amnésique, chez ces patients amnésiques amyloïde positifs.

L'utilisation de la seule méta-région temporale est également susceptible de poser un problème pour la détection d'une éventuelle tauopathie non Alzheimer, qui, compte tenu du phénotype clinique étudié, pourrait également être circonscrite à certaines sous-régions des lobes temporaux internes. Du fait des similitudes biologiques entre la tauopathie de la MA et celle retrouvée dans les PART supposés (Vaquer-Alicea et al., 2021) (tableau 7), on peut s'interroger sur la possibilité de détecter *in vivo* la tauopathie des PART. Là encore, les avis divergent, certains affirmant que la capacité du flortaucipir à détecter les PART supposés est très faible (Soleimani-Meigooni et al., 2020 ; Lowe et al., 2019). D'autres décrivent cependant une fixation significative du traceur chez des patients ayant possiblement une PART (Groot et al., 2020 ; Das et al., 2019), pourvu que les DNF ne soient pas constituées de *ghost tangles* (Moloney et al., 2021). Il faut tout de même noter que dans ces études, les sujets considérés sont soit asymptomatiques (Groot et al., 2020), soit très peu caractérisés sur le plan cognitif (Das et al., 2019).

On ne peut donc exclure que le ligand tau ait une certaine affinité pour les lésions tau définissant les PART. Cependant, leur caractère localisé impose de recourir à des régions d'intérêt plus restreintes, une région temporale trop large pouvant hypothéquer les chances éventuelles de les détecter.

2.2. Objectifs / hypothèses

Dans la présente étude, nous avons cherché à déterminer les signatures TEP amyloïde et tau de patients bien caractérisés présentant un syndrome amnésique de type hippocampique progressif. En premier lieu, nous avons cherché à (a) différencier les patients atteints de SNAP des patients atteints de MA précoce selon l'imagerie TEP, (b) comparer leurs performances neuropsychologiques et comportementales et les profils d'atrophie cérébrale à l'inclusion, (c) analyser la fixation régionale individuelle du ligand tau afin de mettre en évidence d'éventuels PART au sein du groupe SNAP. Dans un second temps, nous avons cherché à étudier la progression longitudinale du déficit cognitif, de l'atrophie corticale régionale (notamment de l'hippocampe, du cortex entorhinal, de l'amygdale et de l'insula) et de la fixation du traceur tau après 2 ans de suivi chez les patients SNAP et MA.

Nous avons émis l'hypothèse que nous pourrions identifier une proportion significative de SNAP parmi ces patients atteints de syndrome amnésique de type hippocampique, et que les signatures moléculaires distinctes (MA vs SNAP) pourraient être associées à des trajectoires cliniques et d'imagerie divergentes, avec un déclin cognitif plus prononcé et une progression de l'atrophie temporo-pariétale plus marquée dans la MA.

2.3. Méthodes

2.3.1. Population

Nous avons étudié, parmi les patients inclus dans le protocole Shata7-IMATAU, 36 patients présentant un syndrome amnésique de type hippocampique sans atteinte significative des fonctions instrumentales, ayant bénéficié des imageries TEP amyloïde et tau à l'inclusion. Nous avons également inclus 30 sujets contrôles, dont 16 étaient issus d'un protocole précédent (Imabio3).

Critères d'inclusion

Critères Généraux

- Homme ou femme de plus de 18 ans,
- Capacités cognitives suffisantes pour la réalisation des évaluations cliniques et neuropsychologiques,
- Sujets remplissant les critères cliniques relatifs à chaque population,
- Femmes en âge de procréer sous contraception efficace,
- Signature du consentement libre et éclairé,
- Absence de maladie générale et systémique pouvant interférer avec la cognition lors du suivi,
- Absence de lésions cérébrales focales sur l'IRM pouvant rendre compte d'au moins une partie de la symptomatologie clinique.

Patients présentant un syndrome amnésique de type hippocampique :

- (i) Trouble progressif de la mémoire épisodique caractérisé par un faible rappel libre non normalisé par des indices sémantiques (score de rappel libre $\leq 17/48$ et/ou score de rappel total $\leq 42/48$ au FCSRT) ;
- (ii) Pas d'autre déficit cognitif significatif que des troubles exécutifs ou de la cognition sociale (préservation du langage, des praxies et des capacités visuo-spatiales) ;
- (iii) Score à l'échelle Clinical Dementia Rating (CDR) ≤ 1
- (iv) Pas de dépression (score MADRS -Montgomery-Asberg Depression Rating Scale- < 15) ;

Groupe contrôle : Trente témoins âgés en bonne santé ont été recrutés selon les critères suivants :

- (i) Score au Mini-Mental State Examination (MMSE) $\geq 27/30$;
- (ii) Evaluation neuropsychologique normale ;
- (iii) CDR = 0 ;
- (iv) Pas de plainte de mémoire ;
- (v) Imagerie PiB-PET négative.

Critères d'exclusion :

- Sujet présentant une pathologie psychiatrique psychotique et/ou une dépression sévère
- Syndrome démentiel potentiellement curable médicalement rapporté à une dysthyroïdie non corrigée, un déficit en vitamine B12 ou acide folique, une infection syphilitique ou VIH, une anémie, un trouble hydroélectrolytique.
- Pathologie grave, sévère ou instable dont la nature peut interférer avec les variables d'évaluation.
- Contre-indication à l'IRM : pacemaker, défibrillateur cardiaque ou neuro-stimulateur, matériel implanté activé par un système électrique, magnétique ou mécanique, clips hémostatiques, anévrismes intracérébraux ou des artères carotides, implants cochléaires, corps étranger métallique intraoculaire, claustrophobie ou surpoids majeur.
- Antécédents connus ou supposés (<5 ans) d'alcoolisme ou d'usage de drogues.
- Lésion vasculaire, inflammatoire ou expansive visible à l'IRM pouvant interférer avec les critères de diagnostic.
- Non affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit)
- Femmes enceintes, allaitantes ou prévoyant une grossesse dans les 2 ans.
- Non signature du consentement éclairé.

2.3.2. Examens pratiqués

Evaluation clinique des sujets à l'inclusion, et aux visites de suivi à 1 an et 2 ans

Tous les sujets ont été suivis annuellement pendant 2 ans et ont bénéficié à chaque visite d'un examen neurologique général, ainsi que d'un bilan neuropsychologique détaillé, comportant les éléments répertoriés dans le tableau 12.

Tableau 12. Détail des évaluations réalisées lors de chaque visite dans le cadre du protocole Shatau7

Efficience cognitive globale Autonomie	Mini mental state examination (MMSE) Instrumental activities of daily living (IADL) Clinical dementia rating (CDR) scale
Mémoire épisodique verbale	Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)
Mémoire épisodique visuelle	Rappel de la figure complexe de Rey-Osterrieth
Mémoire de travail	Doors and People's test
Fonctions exécutives	Empans chiffrés endroit et envers Trail making test Subtest des similitudes de la WAIS Fluence littérale (2 minutes) Wisconsin card sorting test
Langage	Dénomination (DO80) Fluence catégorielle (2 minutes) Répétition de mots et de phrases Définition de mots
Fonctions visuo-spatiales	Copie de la figure complexe de Rey-Osterrieth
Prosopagnosie	Reconnaissance de visages célèbres
Praxies gestuelles	Echelle spécifique explorant les praxies
Cognition sociale	Mini-SEA (reconnaissance des émotions faciales / Faux pas)
Evaluation comportementale	Cambridge Behavioural inventory revised renseignée par le patient et son accompagnant
Dépression	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

Examens biologiques

Tous les sujets ont bénéficié d'un prélèvement sanguin en vue d'un génotypage du gène de l'*ApoE*, ainsi qu'une recherche d'anomalie du gène *c9orf72* et un dosage de la progranuline plasmatique.

Tous les patients (mais pas les contrôles) ont bénéficié d'un dosage des biomarqueurs protéiques de MA dans le LCS (A β 42, tau, P-tau181). Cette analyse a été réalisée en enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) par INNOTEST (Fujirebio, Ghent, Belgium) après une ponction lombaire réalisée dans le cadre du soin courant.

IRM cérébrale

Tous les sujets ont bénéficié d'une IRM cérébrale à l'inclusion et à la fin de l'étude au bout de 2 ans. Cet examen a été réalisé au Centre de Neuro-Imagerie de Recherche (CENIR, ICM, Paris) avec un scanner 3T PRISMA 64 canaux (Siemens). Il comportait notamment une séquence 3D T1 *magnetization-prepared rapid gradient echo* (MP-RAGE) (repetition time/echo time/flip angle: 2300 ms/3.43 ms/9°, inversion time = 900 ms, voxel size: 1x1x1mm³), et une séquence FLAIR pour visualiser d'éventuelles lésions cérébrales focales.

Examens TEP

Ils ont été réalisés à Orsay avec une caméra HRRT (*High Resolution Research Tomograph*, Siemens Medical Solutions). Installée au Service hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) en 2003, il s'agit de la caméra ayant la plus haute résolution spatiale actuellement disponible pour l'imagerie cérébrale. Sa résolution spatiale est en effet de 2,5 mm, comparée à 4 à 5 mm pour les caméras cliniques. Une acquisition de transmission, d'une durée de 6 minutes, utilisant une source ponctuelle de ¹³⁷Cs, est effectuée avant l'injection de chaque radio-pharmaceutique et permet de corriger les images de l'atténuation des tissus. Les acquisitions sont ensuite réalisées durant l'intervalle 40-60 min après l'injection du [¹¹C]-PiB pour l'imagerie amyloïde, et 80-100 min après l'injection du [¹⁸F]-flortaucipir pour l'imagerie tau, avec également une autre fenêtre d'acquisition tardive entre 190 et 210 minutes après injection pour le traceur tau (voir partie 2).

Dans une étude précédente portant sur l'imagerie de l'activation microgliale par le ligand DPA-714, nous avons choisi d'utiliser comme région de référence pour le calcul des SUVr la substance grise du cervelet érodée de 4 mm afin de se mettre à distance du sinus sagittal, du fait d'une fixation non spécifique du ligand sur les cellules endothéliales (Hamelin et al., 2016 ; 2018). Cela permet également d'éviter l'effet de volume partiel dû au LCS ou au cortex occipital adjacent.

Nous avons donc choisi, par souci de cohérence, de conserver la même région de référence pour les TEP amyloïde et tau. Pour l'imagerie tau, l'érosion permet en outre d'exclure de la région de référence une zone de fixation non spécifique du ligand largement décrite et située à la partie toute supérieure du vermis cérébelleux (figure 12), comme cela est

parfois fait par d'autres auteurs en ne considérant que la partie inférieure du cortex cérébelleux.

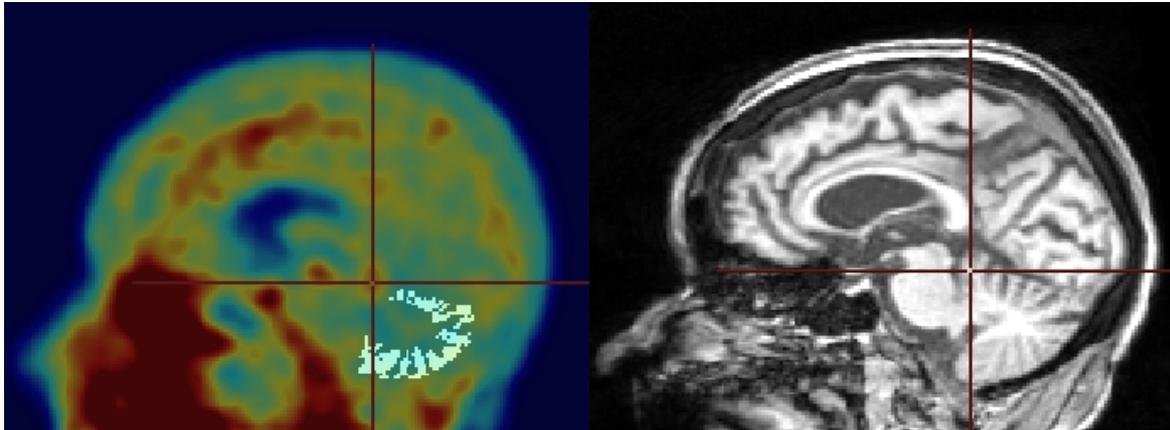


Figure 12. Délimitation de la région de référence pour l'imagerie TEP en blanc sur une vue sagittale, superposée à l'image TEP tau dans la partie gauche de l'image, avec à droite la coupe IRM correspondante. La croix rouge est centrée sur une zone de fixation forte et non spécifique correspondant sur l'IRM à la partie haute du vermis cérébelleux.

Dans l'ensemble des études rapportées dans cette thèse, la correction de l'effet de volume partiel n'a pas été appliquée aux images TEP car elle peut induire un biais dans les mesures en augmentant le bruit. Comme cela est couramment réalisé, les propriétés de résolution spatiale du détecteur ont été modélisées dans l'algorithme de reconstruction de l'image (Varrone et al., 2009 ; Sureau et al., 2008). Cela permet d'améliorer la résolution spatiale des images et de réduire l'effet de volume partiel, sans avoir recours à une méthode classique de correction de l'effet de volume partiel.

2.3.3. Définition des régions d'intérêt pour les analyses IRM et TEP

Pour l'analyse IRM en VOIs, nous avons étudié les volumes des régions d'intérêt spécifiques suivantes : (1) l'hippocampe et le cortex entorhinal, dont l'atrophie est associée aux syndromes amnésiques ; (2) l'amygdale, qui est affectée dans les pathologies non MA, notamment dans le LATE (Nelson et al., 2019), (3) l'insula, qui a également été associée à l'amnésie progressive non MA (Kim et al., 2020). Nous avons travaillé sur les IRM acquises sur le scanner PRISMA, comme indiqué plus haut. Nous avons également inclus des sujets contrôles issus d'une autre étude, dont les IRM avaient été acquises sur un scanner TRIO 32 canaux (Siemens). Il ne s'agit pas à proprement parler de 2 appareils différents, mais plutôt

d'une mise à jour de la machine, qui ne semble pas avoir d'impact sur les mesures d'épaisseur corticale (Han et al., 2006). Nous avons par ailleurs vérifié que les mesures obtenues dans les 2 sous-groupes de sujets témoins avec les 2 scanners n'étaient pas différentes.

Nous avons utilisé le pipeline longitudinal de FreeSurfer 6.0.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) (Reuter et al., 2012) pour segmenter les différents VOIs, ainsi que le cortex sur les IRM initiales et à 2 ans pour chaque sujet. Plus précisément, un template intra-sujet (Reuter & Fischl, 2011) est créé par une méthode robuste décrite dans Reuter et al. (2010). Les différentes étapes de traitement, telles que la suppression du crâne, les transformations de Talairach, et les segmentations, sont ensuite réalisées à partir des informations communes provenant du template intra-sujet, ce qui augmente considérablement la fiabilité et la puissance statistique de l'analyse longitudinale. Nous avons vérifié visuellement les segmentations afin de rechercher d'éventuelles anomalies, et avons procédé à des corrections manuelles du masque du cerveau ou de la substance blanche lorsque cela était nécessaire.

Les analyses voxel à voxel sur cerveau entier ont été réalisées avec l'outil statistique de FreeSurfer pour réaliser des comparaisons d'épaisseur corticale entre différents groupes de sujets à baseline, ou des comparaisons d'évolution de l'épaisseur corticale entre les groupes.

Comme nous l'avons évoqué plus haut (paragraphe 6.5 de l'introduction, page 63), le choix des régions d'intérêt pour l'imagerie tau et des seuils de positivité à utiliser sont sujets à discussion (Villemagne et al., 2021). La méta-région temporale définie par Jack et al (2017) a des limites liées à son extension anatomique. Au-delà de la délimitation en lobes, qui peut être utile en particulier pour les régions pariétales et frontales dans la MA afin de refléter les stades élevés de Braak, et de l'analyse sur cerveau entier, la définition de régions d'intérêt plus circonscrites peut s'avérer nécessaire pour détecter des lésions tau plus focales.

L'étude isolée du cortex entorhinal et de la partie médiale de la méta-région temporale définie par Jack et al a d'ailleurs été proposée dans un article récent pour mieux détecter une tauopathie limitée aux régions temporales internes dans la MA débutante (Leuzy et al., 2021). C'est dans cet ordre d'idée que nous avons choisi dans cette étude de considérer séparément le cortex entorhinal, mais également l'amygdale, le parahippocampe, le gyrus fusiforme, et les gyri temporaux inférieur et moyen, afin de mieux détailler les stades précoces de la classification de Braak et de se donner la possibilité d'explorer de la façon la plus précise possible une éventuelle tauopathie circonscrite chez nos patients présentant des troubles

cognitifs légers caractérisés par un syndrome amnésique de type hippocampique au premier plan.

Nous avons ainsi considéré les régions suivantes afin de détecter éventuellement une fixation du traceur circonscrite dans des régions limbiques et de récapituler les phases clés de la progression de Braak (Schöll et al., 2016) : cortex entorhinal (stade I/II), amygdale, gyri parahippocampique et fusiforme (stade III), gyri temporal inférieur et moyen, et cingulaire postérieur (stade IV), gyrus temporal supérieur, cortex frontal, pariétal et occipital (stade V), et gyrus précentral (stade VI).

2.3.4. Définition de la signature moléculaire MA

Pour définir la positivité de l'imagerie TEP amyloïde, nous avons, comme précédemment, calculé un index cortical global (ICG), représentant le SUVr moyen des régions néocorticales du sujet (de Souza et al., 2011 ; Hamelin et al., 2016). La valeur seuil de positivité de l'ICG PiB a été fixée à 1.45 (Hamelin et al., 2016).

Pour évaluer la fixation du ligand tau, nous avons calculé le SUVr dans toutes les régions d'intérêt décrites plus haut (exprimé comme la moyenne des côtés gauche et droit) et considéré pour chaque région les valeurs supérieures à la moyenne de celles obtenues dans notre groupe témoin + 1.96 écart-types comme significativement augmentées (intervalle de confiance de 95 %). Nous avons choisi le recours à des z-scores par rapport à une population de contrôles, car il reste actuellement difficile - du fait de la variabilité probable des mesures entre les centres - d'appliquer simplement des seuils définis dans d'autres populations avec d'autres appareils. De surcroît, aucune valeur seuil n'a été définie jusqu'à présent pour la plupart des régions considérées dans cette étude. Notre étude portant sur la capacité du traceur à détecter une éventuelle tauopathie, notre priorité est de limiter le risque de faux positifs, afin de ne pas conclure de façon erronée à la présence d'une fixation spécifique là où il n'y en a pas. Pour cela, nous avons tout d'abord considéré une population de sujets contrôles âgés, dont l'âge était apparié avec celui des patients, ce qui va plutôt dans le sens de diminuer la sensibilité, qui est plus forte lorsque les contrôles sont plus jeunes (Villemagne et al., 2021). De plus, dans le même souci, nous avons choisi un seuil relativement conservatif, à +1.96 écarts-types, ce qui correspond à un intervalle de confiance de 95%, au lieu de la valeur seuil de 1.64, qui est parfois admise.

Conformément à la définition biologique récente de la MA (Jack et al., 2018b), la signature moléculaire de MA a été définie comme la combinaison de : (i) TEP amyloïde

positive, et (ii) fixation du ligand tau accrue dans les cortex entorhinal et au moins une des régions suivantes : amygdale, gyri parahippocampique, gyri fusiforme (A+T+). Les patients qui ne remplissaient pas ces critères ont été considérés comme présentant une pathologie non MA (SNAP), et pouvaient présenter des profils A-T-, A+T- ou A-T+.

2.3.5. Statistiques

Les différences entre groupes à l'inclusion ont été évaluées à l'aide d'une analyse de covariance (ANCOVA), avec l'âge et le niveau d'éducation (pour les variables neuropsychologiques) et l'âge et le sexe (pour les variables IRM) comme covariables, après avoir vérifié que les résidus étaient normalement distribués. Les données cliniques, IRM et TEP tau longitudinales ont été analysées à l'aide de modèles à effet mixte tenant compte de la nature répétée des mesures et des données manquantes. Les sujets ont été inclus en tant qu'intercept aléatoire dans le modèle, et l'âge et le niveau d'éducation (pour les données cliniques) ou l'âge et le sexe (pour les données d'imagerie) ont été inclus en tant que covariables.

Des tests t appariés post-hoc, ajustés avec une correction de Bonferroni, ont été effectués pour tester les différences entre les groupes concernant les paramètres cliniques et d'imagerie initiaux et longitudinaux. Le niveau de significativité statistique a été fixé à $p < 0.05$.

2.4. Résultats : Article 1

Distinct amyloid and tau PET signatures are associated with diverging clinical and imaging trajectories in patients with amnesic syndrome of the hippocampal type. Julien Lagarde, Pauline Olivieri, Matteo Tonietto, Philippe Gervais, Claude Comtat, Fabien Caillé, Michel Bottlaender, Marie Sarazin. Publié dans *Translational Psychiatry* (2021).

ARTICLE OPEN



Distinct amyloid and tau PET signatures are associated with diverging clinical and imaging trajectories in patients with amnestic syndrome of the hippocampal type

Julien Lagarde^{1,2,3}, Pauline Olivier^{1,2,3}, Matteo Tonietto³, Philippe Gervais³, Claude Comtat³, Fabien Caillé³, Michel Bottlaender^{3,4} and Marie Sarazin^{1,2,3}

© The Author(s) 2021

We aimed to investigate the amyloid and tau PET imaging signatures of patients with amnestic syndrome of the hippocampal type (ASHT) and study their clinical and imaging progression according to their initial PET imaging status. Thirty-six patients with a progressive ASHT and 30 controls underwent a complete neuropsychological assessment, 3 T brain MRI, [¹¹C]-PiB and [¹⁸F]-Flortaucipir PET imaging. Subjects were clinically followed-up annually over 2 years, with a second 3 T MRI ($n = 27$ ASHT patients, $n = 28$ controls) and tau-PET ($n = 20$ ASHT patients) at the last visit. At baseline, in accordance with the recent biological definition of Alzheimer's disease (AD), the AD PET signature was defined as the combination of (i) positive cortical amyloid load, and (ii) increased tau tracer binding in the entorhinal cortices and at least one of the following regions: amygdala, parahippocampal gyri, fusiform gyri. Patients who did not meet these criteria were considered to have a non-AD pathology (SNAP). Twenty-one patients were classified as AD and 15 as SNAP. We found a circumscribed tau tracer retention in the entorhinal cortices and/or amygdala in 5 amyloid-negative SNAP patients. At baseline, the SNAP patients were older and had lower *ApoE* $\epsilon 4$ allele frequency than the AD patients, but both groups did not differ regarding the neuropsychological testing and medial temporal lobe atrophy. During the 2-year follow-up, the episodic memory and language decline, as well as the temporo-parietal atrophy progression, were more pronounced in the AD sub-group, while the SNAP patients had a more pronounced progression of atrophy in the frontal lobes. Longitudinal tau tracer binding increased in AD patients but remained stable in SNAP patients. At baseline, distinct amyloid and tau PET signatures differentiated early AD and SNAP patients despite identical cognitive profiles characterized by an isolated ASHT and a similar degree of medial temporal atrophy. During the longitudinal follow-up, AD and SNAP patients diverged regarding clinical and imaging progression. Among SNAP patients, tau PET imaging could detect a tauopathy restricted to the medial temporal lobes, which was possibly explained by primary age-related tauopathy.

Translational Psychiatry (2021)11:498; <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01628-9>

INTRODUCTION

Progressive amnesia is the core feature of typical Alzheimer's disease (AD) and can be assessed by different tests of episodic memory. A specific episodic memory disorder has been reported in AD, characterized by a low free recall not normalized with semantic cueing in tests controlling for a successful encoding. In early AD, this amnestic profile is correlated with hippocampal atrophy and gray matter loss in the medial temporal lobe, even at a prodromal stage [1], as well as with AD pathology determined by cerebrospinal fluid (CSF) AD-biomarkers [2]. It is supposed to reflect the hippocampal dysfunction, which underlies the so-called amnestic syndrome of the hippocampal type (ASHT) [3]. The presence of an ASHT was proposed as a core clinical marker of typical AD in the recommendations of the International Working Group (IWG), but it must be supported by AD pathophysiological markers to make a diagnosis, especially at an early stage. Whether the amnestic syndrome of the hippocampal type is a signature of AD pathology has been questioned in a recent neuropathological

study, showing that free and cued memory assessment lack accuracy to predict AD pathology [4].

AD is indeed far from being the only cause of progressive amnesia [5, 6], and the biological heterogeneity of this clinical phenotype has been highlighted [7]. Neuropathological studies have also emphasized that different pathological lesions other than AD can lead to episodic memory deficits mimicking AD [4]. The term SNAP, or "suspected non-AD pathophysiology" [8–10] was proposed to identify these individuals, reflecting the notion that pathologies outside of AD (and particularly of amyloid) underlie their neurodegenerative change. The latest version of the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) criteria for AD diagnosis defined non-AD pathologic change as the absence of both amyloid and tau lesions [11]. Among non-AD pathologic changes, beyond Lewy body disease, frontotemporal lobar degeneration (FTLD) or vascular lesions, the focus has recently shifted to Hippocampal Sclerosis (HS) in advanced age and limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy

¹Department of Neurology of Memory and Language, GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences, Paris, France. ²Université de Paris, Paris, France. ³Université Paris-Saclay, BioMaps, Service Hospitalier Frederic Joliot CEA, CNRS, Inserm, Orsay, France. ⁴Université Paris-Saclay, UNIACT, Neurospin, Joliot Institute, CEA, Gif sur Yvette, France. ✉email: j.lagarde@ghu-paris.fr; m.sarazin@ghu-paris.fr

Received: 5 May 2021 Revised: 4 September 2021 Accepted: 16 September 2021
Published online: 29 September 2021

(LATE), associated or not with HS [12, 13]. Tau pathology restricted or predominating in limbic regions has also been described in aged individuals and called primary age-related tauopathy (PART) [14]. Little is known about the neuropsychological and behavioural characteristics of these different entities. In vivo detection of “SNAP” post-mortem diagnoses remains challenging [4] but is crucial because these patients could have different clinical evolutions [15–17] and distinct underlying biological mechanisms, leading to different therapeutic strategies.

Molecular imaging by positron emission tomography (PET) is useful for the in vivo detection of certain proteinopathies. Beyond amyloid PET imaging, in vivo detection of tau pathology is now possible [18]. [¹⁸F]-Flortaucipir (formerly called AV-1451) binds selectively to tau lesions composed primarily of paired helical filaments, such as intra- and extra-neuronal tangles and dystrophic neuritis [19, 20]. In typical AD, patterns of tracer retention corresponded well with Braak staging of neurofibrillary tau pathology [21] and correlated with the clinical symptoms [22]. The combination of amyloid and tau PET imaging in amnesic patients permits the identification of the pathophysiological process and could limit the risk of misdiagnosis [4, 23, 24].

Very few studies confronted detailed cognitive characterization of patients with progressive amnesia to the in vivo assessment of both amyloid and tau pathologies. To our knowledge, only two studies published by the same team used both amyloid and tau PET imaging in order to identify SNAP [24, 25] in small groups of amnesic patients. None of them provided information about individual tau regional binding within the medial temporal lobes. They did not include longitudinal imaging data, and did not use a strict definition of progressive amnesia as defined above (ASHT).

In the present study, we aimed to determine the amyloid and tau PET signatures in a group of well-characterized patients with ASHT. First, we aimed to (a) differentiate patients with SNAP from patients with early AD according to PET imaging, (b) compare their neuropsychological-behavioural performances and brain atrophy patterns at baseline, (c) analyse individual tau PET regional binding in order to capture possible “PART” within the SNAP group. Second, we aimed at investigating the longitudinal progression of the cognitive deficit, the regional cortical atrophy (including the hippocampus, entorhinal cortex, amygdala and insula) and the tau PET tracer uptake after 2 years of follow-up in SNAP and AD patients. We hypothesized that we could identify a significant proportion of SNAP among these patients with ASHT, and that the distinct molecular signatures (AD vs SNAP) could be associated with diverging clinical and imaging trajectories during longitudinal follow-up, with a more pronounced cognitive decline and progression of temporo-parietal atrophy in AD.

MATERIALS AND METHODS

Participants

We prospectively included 66 participants from the Shatau7-Imatau (NCT02576821) and Imabio3 (NCT01775696) studies. The Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes Ile-de-France VI) approved the studies. All subjects provided written informed consent.

Thirty-six patients with ASHT (age = 72.9 ± 7.8 years, MMSE = 24.5 ± 2.8) were enrolled according to the following criteria: (i) progressive episodic memory impairment characterized by a low free recall not normalized with semantic cueing (free recall score ≤ 17/48 and/or total recall score ≤ 42/48 at the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) [26]; (ii) no other significant cognitive deficit than executive and social cognition impairments (preservation of language, praxis or visuo-spatial abilities); (iii) a Clinical Dementia Rating (CDR) scale ≤ 1; (iv) no depression (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) score < 15); (v) presence of a study partner who is willing to participate as a source of information and has at least weekly contact with the patient. We have chosen not to exclude patients with mild executive dysfunction and social cognition

impairment in order to investigate the possible relationship of these clinical features with the underlying aetiology.

Thirty healthy elderly controls (age = 68.8 ± 5.6, MMSE = 29.2 ± 0.9) were recruited according to the following criteria: (i) Mini-Mental State Examination (MMSE) score ≥ 27/30; (ii) normal neuropsychological assessment; (iii) CDR = 0; (iv) no memory complaint; and (v) negative PiB-PET imaging.

Subjects were not included in the study if they had: (i) sleep apnea; (ii) extrapyramidal signs or neurological history suggestive of Parkinson's disease with dementia, progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration or dementia with Lewy bodies; (iii) systemic illnesses that could interfere with cognitive functioning; (iv) structural abnormality on MRI (intra-parenchymal tumour or large cortical infarct).

Study design

At baseline, all participants underwent the same procedures including a complete clinical and neuropsychological assessment, 3 T brain MRI, [¹C]-PiB and [¹⁸F]-Flortaucipir PET imaging. For controls, [¹⁸F]-Flortaucipir PET was performed in 13/30 subjects. Participants were then followed up annually with repeated standardized clinical and neuropsychological assessments for 2 years. Thirty-two patients and 30 controls were clinically followed up at one year, and 28 patients and 28 controls at 2 years. At the last visit, subjects were asked to undergo a second 3 T MRI (performed in 27/36 patients and 28/30 controls) and tau PET imaging (performed in 20/36 patients, *n* = 6 refused, *n* = 2 were lost to follow-up; *n* = 8 were outside the regulatory limits of the study). Blood samples were drawn to determine *APOE* and *c9orf72* genotypes as well as plasma progranulin levels in patients.

Measures

Clinical, functional, and cognitive assessment. All subjects underwent a complete clinical and neuropsychological examination that included the Mini-Mental State Examination, the Clinical Dementia Rating scale, tests for assessing verbal (FCSRT) and visual (recall of the Rey complex figure) episodic memory, executive functions (digit spans forward and backward, Trail making test, letter fluency, Similarities subtest of the WAIS III), social cognition (facial emotion recognition and faux-pas subtests of the Mini-SEA) [27], language (word naming task, category fluency), gestural praxis and visuo-spatial abilities (copy of the Rey complex figure). We defined a verbal episodic memory score as the sum of the scores obtained for the free and cued recalls of the FCSRT. Behavioural changes in daily living were assessed by the response provided by an informant to the revised version of the Cambridge Behavioural Inventory [28].

Magnetic resonance imaging. All subjects underwent magnetic resonance imaging performed at the Centre de Neuro-Imagerie de Recherche (CENIR, ICM, Paris) using a 3 T whole-body PRISMA 64-channel system (for all patients and 14 controls) or TRIO 32 channels with a 12-channel head coil for signal reception (Siemens) (for the remaining 16 controls). A longitudinal MRI after two years was performed for 27 patients and 28 controls. The MRI examination included a three-dimensional (3D) T1-weighted volumetric magnetization-prepared rapid gradient echo (MP-RAGE) sequence (repetition time/echo time/flip angle: 2300 ms/3.43 ms/9°, inversion time = 900 ms, voxel size: 1 × 1 × 1 mm³). Before pooling our control subjects, we verified that the mean cortical thicknesses were not different between both subgroups of controls according to the scan. We used both VOI and vertex-wise complementary methods.

In a hypothesis-driven VOI analysis, we studied gray matter volumes in the following specific regions of interest: (1) the hippocampi and entorhinal cortices, whose atrophy is associated with amnesic syndromes (2) the amygdala, which are affected in non-AD pathologies, especially in LATE [13], (3) the insula, which has also been associated with non-AD progressive amnesia [29]. Volumetric segmentation of the hippocampi, amygdala, entorhinal cortices and insula was automatically performed on the 3D T1-weighted MP-RAGE scans using FreeSurfer 6.0.0 longitudinal processing stream (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) [30]. The volume measures were normalized to the individual intracranial volume (IV).

Mean cortical thickness indices for 68 VOIs were also obtained. We visually inspected the FreeSurfer parcellation results to identify global segmentation abnormalities and performed manual edits of the brainmask (pial surface errors) or of the white matter volume (segmentation errors) when necessary.

We also studied cortical thickness without any pre-specified VOI by using FreeSurfer's built-in statistical tools for vertexwise generalized linear models on the individual surfaces previously resampled into the common

Table 1. Main demographic, clinical, imaging, and biological data at baseline for the patient and control groups (mean (SD)).

		Whole ASHT group n = 36	SNAP n = 15	AD n = 21	Controls n = 30	
Demographic data	Age (years)	72.9 (6.8)	77.5* (5.5)	69.5 (5.6)	68.8 (5.6)	
	Sex (F/M)	16/20	6/9	10/11	20/10	
	Education (years)	14.3 (4.2)	13.6 (4.7)	14.7 (3.9)	12.7 (4.1)	
	Disease duration (years)	4.8 (3.4)	4.2 (2.7)	5.2 (3.8)	–	
Functional status	CDR	0	0	0	30	
		0.5	26	9	17	
		1	10	6	4	
Neuropsychological assessment						
Global cognitive efficiency	MMSE	24.5 (2.8)	24.1 (2.6)	24.8 (2.9)	29.2 (0.9)*	
Short term/ working memory	Digit spans	9.7 (1.8)	9.9 (2.2)	9.5 (1.6)	10 (1.3)	
Episodic memory	verbal	FCSRT (Free + total recall)	33.3 (17)	36 (16.2)	31.4 (17.7)	80.2 (4.5)*
		Free recall (/48)	9.1 (6.3)	9 (5.6)	9.2 (6.8)	32.7 (4)*
		Total recall (/48)	24.2 (11.4)	27 (11.2)	22.1 (11.4)	47.4 (0.9)*
	visual	Sensitivity index (%)	41.1 (21.7)	48.4 (22.2)	35.9 (20.2)	96.7 (5.1)*
		Rey memory (/36)	7.25 (5.1)	7.3 (5.4)	7.2 (5.1)	18.7 (5.5)*
Instrumental functions	Naming (/80)	77.7 (2.8)	78.5 (1.6)	77.1 (3.4)#	79.8 (0.5)	
	Rey copy (/36)	34.4 (2.2)	34.7 (2.6)	34.1 (1.9)	35 (1.7)	
	Praxis (/72)	69.1 (2.9)	69.6 (1.8)	68.7 (3.4)	71 (1.3)	
Executive functions	TMT A (seconds)	53.7 (16.6)	54.5 (17.1)	53.1 (16.6)	39.8 (14.1)	
	TMT B-A (seconds)	104.9 (63.3)	106.5 (60.6)	103.7 (66.6)	37.9 (23.6)*	
	Letter Fluency (2 min)	18.2 (5.8)	16.1 (5.1)#	19.7 (5.9)	24.6 (7.1)	
	Category Fluency (2 min)	20.4 (6.4)	20.9 (7.8)	20 (5.4)	35.5 (9.6)*	
	Similarities (WAIS)	19.6 (4.4)	20.7 (3.9)	18.9 (4.7)#	22.3 (3.4)	
Social cognition	Emotion recognition (/35)	28.5 (3.4)	27.8 (3.3)	29 (3.5)	29.6 (2.3)	
	Negative emotions (fear, sadness, anger, disgust) (/20)	14.8 (2.8)	14.3 (2.9)	15.1 (2.7)	15.6 (2)	
	Faux pas test (/40)	30.4 (5.2)	30.9 (4.7)	30 (5.7)	35.1 (2.9)*	
Behavioral changes	CBI-R (/180)	38 (19.4)	42.1 (19.9)	35.4 (19.1)	–	
Genetic status	<i>ApoE</i> genotype (n with at least one E4 allele)	18	2	16	2	
	Progranulin plasma level (µg/l)	108.5 (26)	114.6 (20.2)	104.1 (29.1)	127.3 (25.5)	
	<i>c9orf72</i> mutation	None	None	None	–	
Molecular PET imaging	PIB PET GCI	2.28 (0.9)	1.35 (0.2)	2.93 (0.6)*	1.25 (0.1)	
	n with GCI > 1.45	24	3	21	0	
	Tau PET GCI	1.54 (0.65)	1.15 (0.1)	1.81 (0.7)	1.23 (0.11)	
MRI	Fazekas score (0/1/2/3)	20/12/3/1	7/5/2/1	13/7/1/0	20/8/2/0	
	Left HV	1.78 (0.3)	1.64 (0.27)	1.88 (0.29)	2.48 (0.2)*	
	Right HV	1.85 (0.34)	1.68 (0.3)	1.97 (0.32)	2.51 (0.23)*	
	Left EC	0.92 (0.32)	0.82 (0.26)	0.99 (0.34)	1.36 (0.23)*	
	Right EC	0.93 (0.27)	0.91 (0.3)	0.94 (0.26)#	1.25 (0.23)	
	Left Amygdala	0.66 (0.14)	0.64 (0.15)	0.67 (0.13)	0.93 (0.13)*	
	Right Amygdala	0.8 (0.16)	0.79 (0.18)	0.82 (0.14)	1.13 (0.15)*	
	Left Insula	3.88 (0.42)	3.76 (0.45)	3.97 (0.38)	4.4 (0.47)*	
	Right Insula	3.84 (0.5)	3.74 (0.64)	3.92 (0.36)	4.3 (0.46)*	

ASHT amnesic syndrome of the hippocampal type, CDR Clinical Dementia Rating scale, MMSE Mini-mental state examination, FCSRT Free and Cued Selective Reminding Test, TMT Trail Making Test, WAIS Wechsler Adult Intelligence Scale, CBI-R revised version of the Cambridge Behavioural Inventory, *ApoE* Apolipoprotein E, *PIB-GCI* Pittsburgh compound B global cortical index, *HV* hippocampal volume, *EC* entorhinal cortex. All volumes are normalized to the intracranial volume.

* $p < 0.05$ vs the other groups # $p < 0.05$ vs controls.

Subject	Age	MMSE	PIB GCI	Entorhinal	Amygdala	Parahippoc.	Fusiform	Inf. Temp.	Mid. Temp.	Post. Cing.	Sup. Temp.	Parietal	Frontal	Occipital	Precentral
Out of Value			1.45	1.39	1.56	1.35	1.38	1.53	1.59	1.44	1.49	1.45	1.48	1.4	1.38
SNAP 1	84	25	1.11	1.46	1.53	1.14	1.23	1.37	1.31	1.21	1.21	1.18	1.15	1.18	1.03
SNAP 2	73	25	1.43	1.07	0.60	0.68	0.99	1.18	1.16	1.10	0.99	1.02	1.19	0.91	0.94
SNAP 3	81	23	1.43	1.29	1.57	1.16	1.28	1.39	1.32	1.31	1.15	1.21	1.30	1.16	1.08
SNAP 4	68	19	1.23	0.83	0.80	0.84	1.07	1.13	1.15	0.95	1.03	1.03	1.03	1.16	0.99
SNAP 5	79	25	1.46	0.91	1.10	0.97	1.01	1.09	1.14	0.99	1.08	1.14	1.10	1.05	1.05
SNAP 6	80	25	1.29	1.44	1.57	1.28	1.19	1.16	1.10	1.13	0.98	1.00	1.03	0.96	0.91
SNAP 7	84	24	1.36	0.95	1.94	1.23	1.14	1.35	1.32	1.16	1.14	1.07	1.21	1.04	0.99
SNAP 8	80	22	1.22	1.12	1.44	1.05	1.10	1.25	1.19	0.97	1.11	1.13	1.15	1.07	1.07
SNAP 9	75	23	1.24	1.56	0.80	0.91	1.05	1.10	1.04	0.99	1.03	1.04	1.12	1.07	1.01
SNAP 10	71	22	1.19	1.36	1.25	1.15	1.27	1.45	1.33	1.52	1.31	1.37	1.33	1.22	1.10
SNAP 11	71	28	1.35	0.92	1.01	0.95	0.96	1.12	1.14	1.04	1.06	1.12	1.02	1.01	1.04
SNAP 12	74	27	1.91	0.65	1.27	1.09	1.24	1.37	1.16	1.07	0.98	1.22	1.17	1.13	1.00
SNAP 13	75	21	1.64	1.24	1.19	1.34	1.23	1.32	1.36	1.37	1.26	1.37	1.34	1.27	1.20
SNAP 14	85	24	1.32	1.12	1.44	1.05	1.17	1.25	1.20	1.13	1.07	1.14	1.08	1.07	1.01
SNAP 15	83	29	1.18	1.27	1.46	1.27	1.31	1.40	1.36	1.36	1.26	1.17	1.26	1.19	1.07
AD 1	72	24	2.16	1.59	2.10	1.73	1.38	1.37	1.29	1.27	1.16	1.16	1.24	1.14	1.12
AD 2	73	25	2.68	1.43	1.91	1.27	1.28	1.49	1.27	1.11	1.07	1.14	1.11	1.09	0.98
AD 3	74	26	3.09	1.65	2.84	1.47	1.47	1.78	1.60	1.32	1.17	1.38	1.26	1.23	1.18
AD 4	71	23	2.51	1.41	2.30	1.43	1.77	2.10	2.06	1.36	1.62	1.32	1.23	1.26	1.04
AD 5	73	25	2.80	1.76	2.22	1.66	1.57	2.08	1.88	1.34	1.32	1.38	1.18	1.20	1.05
AD 6	68	28	2.09	2.10	2.04	1.57	1.89	2.01	1.74	1.70	1.53	1.68	1.44	1.51	1.29
AD 7	72	25	2.54	1.53	2.51	1.74	1.51	1.81	2.05	1.99	1.55	1.51	1.34	1.30	1.10
AD 8	73	27	3.21	1.77	2.63	1.73	1.51	1.76	1.67	1.64	1.30	1.39	1.32	1.25	1.09
AD 9	71	17	2.68	2.03	2.53	1.76	2.58	2.32	1.99	1.62	1.25	1.44	1.21	2.44	1.06
AD 10	71	29	3.11	1.76	2.32	1.79	1.69	2.05	1.93	1.35	1.41	1.53	1.23	1.49	1.32
AD 11	69	25	2.24	1.47	1.72	1.47	1.60	1.85	2.02	2.62	1.35	1.54	1.44	1.51	1.04
AD 12	73	27	2.75	1.73	2.16	1.76	2.12	2.21	2.08	1.58	1.74	2.16	1.52	1.79	1.99
AD 13	69	29	2.33	2.19	2.31	1.80	2.15	2.67	2.51	1.77	1.36	1.72	1.55	1.51	1.24
AD 14	78	21	3.98	2.02	2.30	1.55	2.38	2.81	2.39	2.55	1.66	1.64	1.94	1.67	1.58
AD 15	70	24	3.75	2.15	3.25	1.76	2.43	3.38	2.11	2.19	1.46	1.84	1.60	2.04	1.50
AD 16	68	26	4.11	1.52	1.50	1.31	1.55	1.94	2.12	3.46	1.38	1.83	1.42	1.42	0.99
AD 17	56	24	3.37	2.33	2.60	2.27	1.53	1.79	1.97	2.51	1.55	2.25	1.86	1.43	1.48
AD 18	64	20	3.27	1.55	2.42	1.75	1.70	2.15	2.16	2.19	1.71	1.78	1.66	1.30	1.26
AD 19	61	27	1.99	1.62	3.05	2.38	2.59	3.54	3.29	4.67	2.02	2.43	2.29	1.91	1.30
AD 20	76	25	2.89	2.81	3.59	2.51	3.11	4.05	4.20	3.85	2.45	2.29	2.14	2.30	1.65
AD 21	58	24	4.01	2.85	3.43	2.31	4.00	5.04	5.87	5.73	4.78	5.40	4.72	3.96	4.79

Fig. 1 Individual tau PET imaging SUVR (mean of the left and right sides) for each SNAP and AD patient in each VOI. Green boxes correspond to the lowest values and red boxes to the highest values. The boxes are framed when the SUVR is above the cut-off value defined from our control group. MMSE, Mini-mental State Examination; GCI, global cortical index; Parahippoc., parahippocampal gyri; Inf. Temp., Inferior temporal gyri; Mid.Temp., Middle temporal gyri; Post. Cing., posterior cingulate; Sup. Temp., Superior temporal gyri.

anatomic space and smoothed using a Gaussian smoothing kernel of 8mm. The group comparison (controlled for age) consisted of the following contrasts: controls>AD patients; controls>SNAP patients; AD patients>SNAP patients; SNAP patients> AD patients. Longitudinal data were analysed with a two-stage model by first computing the symmetrized percentage change of cortical thickness and then applying the contrasts mentioned above.

Cluster-wise corrections for multiple comparisons were performed using the permutation-based approach implemented in Freesurfer (number of permutations: 5000, cluster forming threshold: $p < 0.001$). The cluster-wise level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

[¹¹C]-PiB and [¹⁸F]-Flortaucipir PET imaging procedure. *Data acquisition:* All subjects underwent [¹¹C]-PiB PET. All patients ($n = 36$) and 13 controls also underwent [¹⁸F]-Flortaucipir PET. Twenty patients underwent a second tau PET exam after 2 years. MRI and PET scans were performed within 4 months of each other. All PET examinations were performed at Service Hospitalier Frédéric Joliot (Orsay, CEA) on a High-Resolution Research Tomograph (HRRT; CTI/Siemens Molecular Imaging). PET acquisitions were performed at least 40 to 60 min after injection of 332 ± 60.8 MBq of [¹¹C]-PiB, and 80–100 min after injection of 376.2 ± 20.6 MBq of [¹⁸F]-Flortaucipir.

All post-processing image corrections (attenuation, normalization, random and scatter coincidences) were incorporated in an iterative ordinary Poisson ordered-subset expectation maximization (OP-OSEM) algorithm. Partial volume effect (PVE) was corrected by directly modelling the detector spatial resolution properties (i.e. Point Spread Function modelling) in the image reconstruction algorithm [31, 32], allowing improved spatial resolution and thus reduced PVE without applying a standard partial volume correction technique. Dynamic list mode acquisitions were binned into successive 5-min time frames.

Volume of interest analysis: Parametric images were created using BrainVisa software (<http://brainvisa.info>) on averaged images over 40–60 min after injection of [¹¹C]-PiB and over 80–100 min after injection of [¹⁸F]-Flortaucipir. Standard Uptake Value ratio (SUVR) parametric images were obtained by dividing each voxel by the corresponding value found in the cerebellar gray matter eroded (4 mm) in order to avoid including the superior part of the cerebellar vermis, which is a site of Flortaucipir off-target binding, and to avoid PVE from

the CSF or occipital cortex. This structure is used as a reference region, as it has been found to be spared from amyloid plaque and tau accumulation in AD [20, 33, 34] as well as of tau lesions in non-AD tauopathies [35, 36] until the very late stages of disease.

An automated segmentation of the gray matter was performed on the 3D T1 MR images of each subject using SPM8 software (Institute of Neurology, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Automatic segmentation defined volumes of interest (VOI), which were warped in the T1 space of each subject and intersected with the T1 MRI gray matter mask to perform a pseudo atrophy correction. These VOIs on individual MRI scans were then applied on PET space in each subject after coregistration using a standard mutual information algorithm. The VOIs were segmented using the Automated Anatomic Labeling (AAL) Atlas for cortical structures, FreeSurfer (v 6.0.0.) for the entorhinal cortices, and VolBrain (<https://volbrain.upv.es>) [37] for the amygdala. The VOIs defined separately for the left and right hemispheres were pooled into greater anatomical volumes of interest.

We considered the following regions for tau PET imaging in order to both possibly detect tau deposition in circumscribed limbic regions and recapitulate key features of Braak progression [21]: entorhinal cortices (stage I/II), amygdala, parahippocampal and fusiform gyri (stage III), inferior and middle temporal gyri, and posterior cingulate (stage IV), superior temporal gyri, frontal, parietal and occipital cortices (stage V), and precentral gyri (stage VI).

Classification of the subjects according to molecular PET imaging

To define the positivity of amyloid PET imaging, we calculated a [¹¹C]-PiB Global Cortical Index (GCI), representing the subject’s mean SUVR of the neocortical regions [33, 38]. The cut-off value of PiB GCI positivity was set as 1.45 [38].

To assess Tau PET binding, we calculated the SUVR in all VOIs (expressed as the mean of the left and right sides) and considered for each region the values above the mean of those obtained in our control group + 1.96 SD as significantly increased (95% confidence interval).

In accordance with the recent biological definition of AD [11], the AD molecular signature was defined as the combination of: (i) positive amyloid PET, and (ii) increased tau PET in the entorhinal cortices and at least one of the following regions: amygdala, parahippocampal gyri, fusiform gyri. The

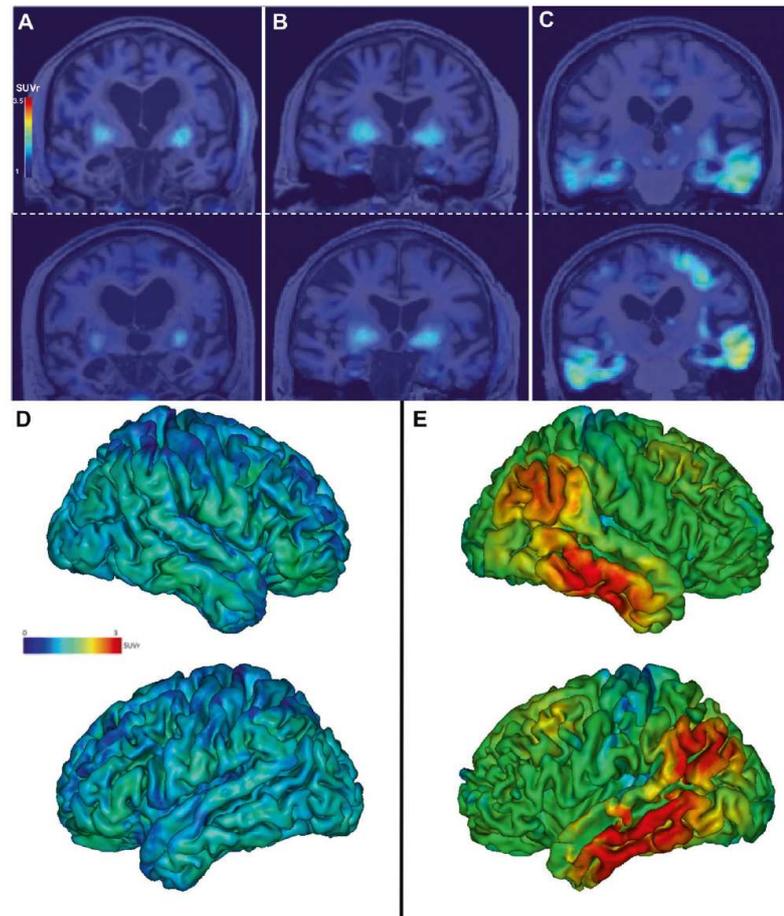


Fig. 2 Examples of tau PET images. Individual tau PET SUVR images (coronal sections) in patient SNAP 5 **A**, in patient SNAP 6, who has increased tau radiopharmaceutical uptake in the entorhinal cortices and amygdala with negative amyloid PET **(B)**, and in patient AD 9 **(C)** at baseline (top row) and after 2 years (bottom row). Note the off-target binding of the tracer in the basal ganglia in all patients. Projection of the mean cortical [^{18}F]-Flortaucipir SUVR on the 3D MRI MNI template in the SNAP group **D** and the AD group **E** (mean images were obtained after normalisation of individual images to the MNI template). Lateral views of the right and left hemispheres are shown.

patients who did not fulfil these criteria were considered as having a non-AD pathology (SNAP).

Statistical analysis

The data were analysed using R version 3.6.1 (R Core Team, 2017). Differences between groups at baseline were assessed using analysis of covariance (ANCOVA), with age and education (for neuropsychological variables) and age and sex (for MRI variables) as covariates, after verifying that the residuals were normally distributed. Longitudinal clinical, MRI and tau PET data were analysed using mixed-effect models accounting for the repeated nature of the measures and for missing data. Subjects were included as a random intercept in the model, and age and education (for clinical data) or age and sex (for MRI data) were included as covariates.

Post-hoc pairwise *t*-tests, adjusted with a Bonferroni correction, were performed to test differences in baseline and longitudinal clinical and imaging parameters between groups. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Baseline classification and clinical-neuropsychological features of the sample

When combining amyloid and tau PET status as defined above, the 36 patients were divided into 2 subgroups: AD patients ($n = 21$)

and SNAP patients ($n = 15$). The SNAP patients were significantly older than the AD patients and controls.

Significant differences were found between each patient subgroup and controls for the MMSE, episodic memory scores, category fluency, Trail Making Test and Faux pas test. There were no statistically significant differences between SNAP and AD patients' subgroups (Table 1). The individual analysis of the data did not show a clear qualitative difference between SNAP and AD patients, apart from a slight tendency for more abnormal category fluency scores in AD patients (6/21 vs 3/15), and more abnormal facial emotion recognition scores in SNAP patients (6/15 vs 3/21) (Supplementary Table 1).

The number of subjects with at least one $\epsilon 4$ allele of the *ApoE* gene was higher in the AD subgroup (Table 1).

Baseline imaging features of the sample

Individual PiB GCI and tau PET SUVR in all VOIs are detailed in Fig. 1.

In AD patients, in addition to the positivity of PiB-PET, tau positivity extended beyond the medial temporal regions. In the SNAP group, PiB-PET was negative in 12/15 patients. The 3 SNAP patients with positive amyloid PET had negative tau PET, including no significant uptake in the entorhinal cortices, amygdala,

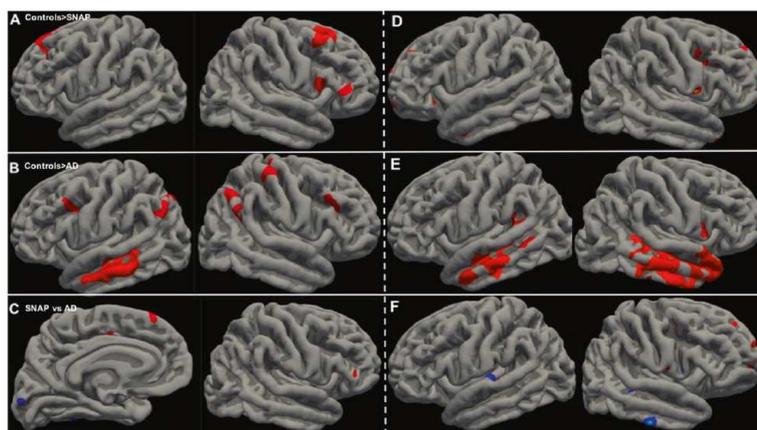


Fig. 3 Vertexwise comparisons of cortical thickness between groups. Vertexwise comparison of baseline cortical thickness controlled for age showed lower thickness in: **A** SNAP patients compared with controls (clusterwise correction for multiple comparisons, $p < 0.05$); **B** AD patients compared with controls (clusterwise correction for multiple comparisons, $p < 0.05$); and **C** SNAP patients (in red) and AD patients (in blue) when compared to each other (medial view of the left hemisphere and lateral view of the right hemisphere, $p < 0.001$, uncorrected). Vertexwise comparison of the symmetrized percent change of cortical thickness controlled for age after 2 years showed a higher decrease in: **D** SNAP patients vs controls ($p < 0.001$, uncorrected); **E** AD patients vs controls (clusterwise correction for multiple comparisons, $p < 0.05$); and **F** SNAP patients (in red) and AD patients (in blue) when compared to each other (clusterwise correction for multiple comparisons, $p < 0.05$ in the left hemisphere, and $p < 0.001$, uncorrected in the right hemisphere).

parahippocampal or fusiform gyri. We found positive tau tracer binding restricted to the entorhinal cortices and/or amygdala in 5 (amyloid negative) SNAP patients (Figs. 1 and 2).

SNAP and AD groups had significantly lower hippocampal, entorhinal, amygdala, and insula volumes than the controls. There was no statistically significant difference between SNAP and AD subgroups (Table 1).

The vertexwise comparison of cortical thickness between patients and controls showed a significant decrease in the frontal lobes (superior and middle frontal gyri) in SNAP patients and in the temporo-parietal and frontal lobes in AD patients. The direct comparison between SNAP and AD patients showed lower (uncorrected) baseline cortical thickness in the frontal cortex in SNAP patients and in the posterior (temporal and occipital) cortex in AD patients (Fig. 3).

Longitudinal clinical-neuropsychological analysis

The decrease of the MMSE, verbal episodic memory, and naming scores was significantly higher in AD ($n = 20$ at one year and 18 at 2 years) than in SNAP ($n = 12$ at one year and 10 at 2 years) patients ($p = 0.04$, 0.01, and 0.03, respectively) (Fig. 4). There were no other significant differences. The individual analysis of the data also showed a higher number of patients whose naming score became abnormal during follow-up in the AD group (9/20 vs 2/12). We also found the same trend for letter fluency (6/20 vs 2/12) and the similarities subtest of the WAIS (5/20 vs 1/12). There was no difference regarding social cognition scores (Supplementary Table 1).

Longitudinal MRI analysis

The decrease of hippocampal volumes was higher in AD ($n = 17$) than in SNAP ($n = 10$) patients ($p = 0.007$ for the right hippocampus and $p = 0.025$ on the left side) (Fig. 4). There was no significant difference regarding the progression of entorhinal, amygdala or insula atrophy.

The vertexwise comparison of the symmetrized percent change of cortical thickness after 2 years showed a significant decrease in the temporal lobes for AD patients compared with controls ($n = 28$). The (uncorrected) comparison between SNAP patients and controls showed spots of decreased cortical thickness in the frontal lobes. The comparison between AD and SNAP patients

showed a cluster of decreased cortical thickness in the left superior temporal gyrus in AD patients and (uncorrected) spots in the frontal lobes in SNAP patients (Fig. 3).

Longitudinal tau PET imaging

Eight SNAP patients and 12 AD patients underwent a second tau PET exam after 2 years. Tau tracer binding remained stable in all VOIs in SNAP patients, even in those with initially elevated binding in the entorhinal cortices and amygdala, while it globally increased in AD patients. We found a significantly higher increase of tracer binding in AD patients than in SNAP patients in the middle temporal gyri ($p = 0.04$) and in the parietal lobes ($p = 0.025$). We also found differences in the fusiform ($p = 0.026$), as well as inferior ($p = 0.008$), and superior ($p = 0.01$) temporal gyri and in the frontal lobes ($p = 0.03$), which did not persist after correction for multiple comparisons (Fig. 5, Supplementary Table 2).

DISCUSSION

By coupling amyloid and tau PET imaging in a clinically homogeneous cohort of 36 patients with ASHT, we aimed to identify AD and SNAP patients according to their molecular signatures and investigate their clinical and imaging trajectories after 2 years of follow-up.

We found that: (i) an important proportion of patients did not meet the molecular definition of AD and were thus classified as SNAP, with some of them having tau tracer binding limited to the entorhinal cortices and/or amygdala without amyloid deposition; (ii) SNAP patients were older and showed a lower *ApoE* $\epsilon 4$ allele frequency than AD patients but both groups had comparable isolated ASHT and a similar degree of medial temporal atrophy at baseline; (iii) disease progression differed in SNAP and AD patients regarding cognitive profile, brain atrophy and tau deposition patterns.

Only two studies with small sample sizes have so far explored the in vivo molecular signature of amnesic patients using both amyloid and tau PET imaging [24, 25]. Contrary to our work, the authors studied tau binding in a unique temporal meta-VOI, which includes entorhinal, parahippocampal, fusiform cortices and inferior and middle temporal gyri (defined by Jack et al. [39]). Using both amyloid (global cortical index) and tau positivity in the

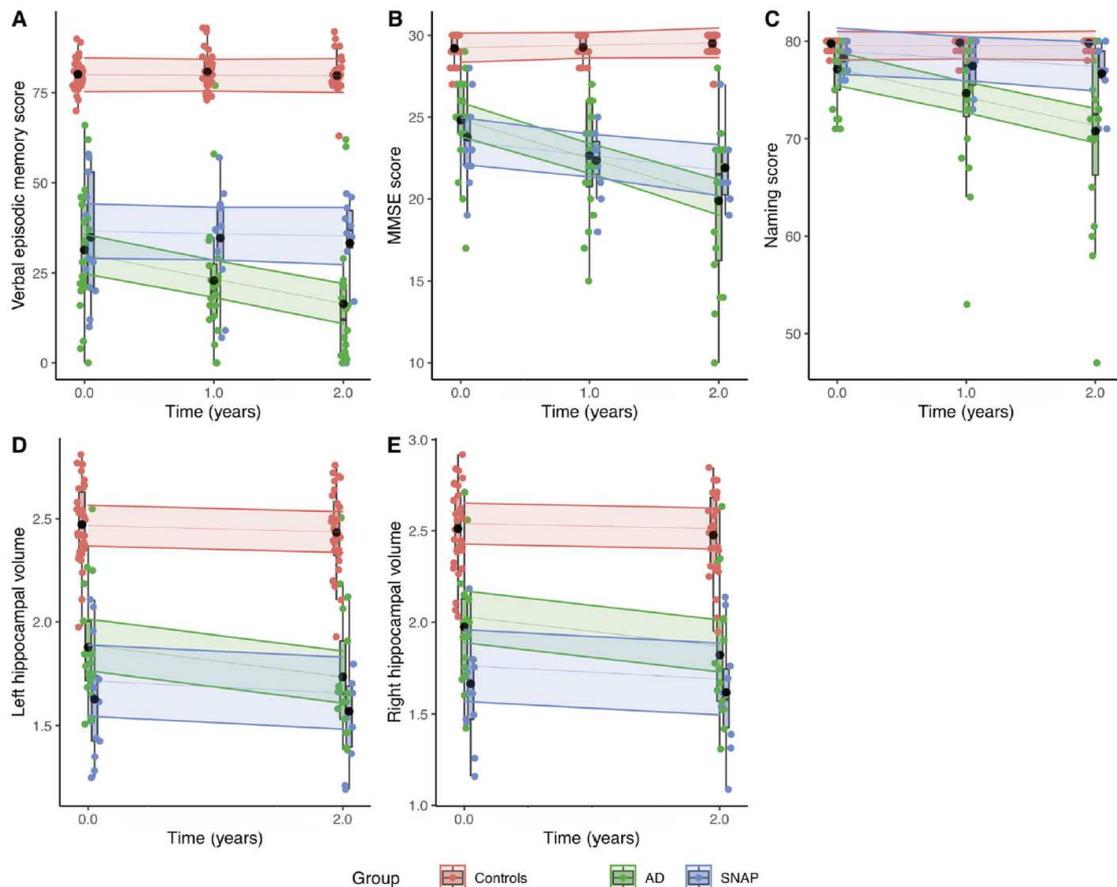


Fig. 4 Evolution of the cognitive scores and hippocampal atrophy. Temporal diagrams representing the evolution of the verbal episodic memory score (sum of the free and cued recalls of the FCSRT) (A), MMSE score (B), and naming score (C) at baseline and after 1 and 2 years of follow-up and the evolution of the left (D) and right (E) hippocampal volumes at baseline and after 2 years of follow-up in each patients' group and controls. The ribbons represent the 95% confidence interval. Boxplots with individual points for each group are shown. The black point represents the mean value for each group.

temporal meta-VOI as a molecular definition of AD, 62% (15/24) of patients met the criteria for AD. As they were tau negative in the temporal meta-VOI, the other patients were considered as SNAP by the authors despite positive amyloid PET in some of them. Nevertheless, we cannot rule out a circumscribed tauopathy in the limbic regions suggestive of AD in these amyloid-positive amnesic patients. In addition, no longitudinal data were available.

In order to avoid any misinterpretation in the assessment of tau tracer uptake, we preferred to measure tau binding in selective regions corresponding to the earliest Braak stages within the medial temporal lobes rather than considering only one larger temporal meta-VOI. By doing this, we aim at identifying circumscribed tau deposits in areas involved in episodic memory both in amyloid-positive (early AD) and amyloid-negative (SNAP) patients.

In addition, we used strict inclusion criteria, i.e., ASHT without any other neurological or psychiatric signs, to avoid bias in the interpretation of the results. By investigating patients without an AD signature, we aimed to explore limbic predominant non-Alzheimer's pathology, which is one major source of misdiagnosis in ASHT [9, 24].

We found that 42% of our patients with ASHT did not have an AD molecular signature and were therefore classified as SNAP. This result is consistent with neuropathological and previous imaging studies showing that an ASHT mimicking AD can be found

without any amyloid or tau lesions [23, 24, 40]. In these conditions, the most frequent underlying pathologies are hippocampal sclerosis of ageing (most often associated with TDP-43 lesions), LATE neuropathological change (LATE-NC), and PART. The other possible aetiologies, such as Lewy body dementia, are less likely due to our strict clinical inclusion criteria.

LATE-NC is defined by a stereotypical TDP-43 pathology with or without hippocampal sclerosis [12, 13, 25]. The estimated prevalence reaches 30% among subjects autopsied past 80 years of age and increases with advanced old age [12, 13]. Interestingly, in our cohort, SNAP patients were indeed older than AD patients. Many subjects with LATE-NC have comorbid brain pathologies, often including amyloid plaques, which could be the case in our 3 amyloid-positive SNAP patients [13]. In general, the co-occurrence of different brain lesions, whether of the AD type, other proteinopathies (particularly TDP-43 or alpha-synuclein, which are often associated with AD), or vascular lesions, is a frequent finding in aged samples [41] and further complicates the *in vivo* characterization of the aetiology. In addition, the diagnosis of LATE is difficult to confirm in the absence of TDP-43-specific biomarkers [13].

In a subset of SNAP patients ($n=5/15$), we observed a circumscribed tau tracer retention in the entorhinal cortices and amygdala, clearly distinct from the more extensive pattern of tau binding observed in AD. Even if the sensitivity of Flortaucipir for

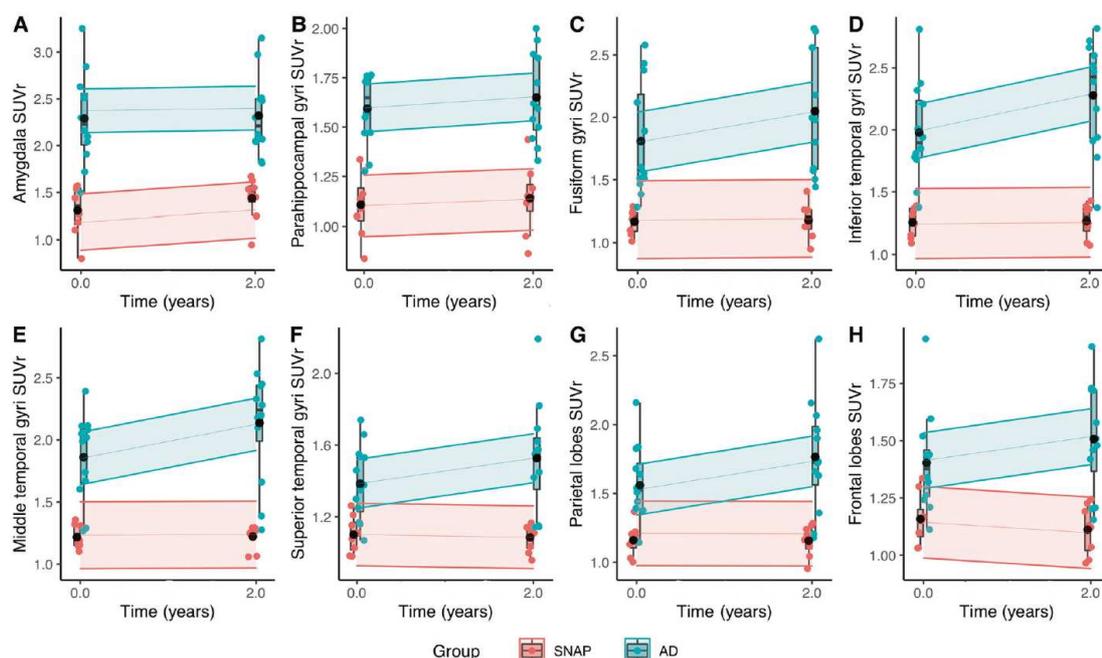


Fig. 5 Evolution of the tau tracer binding. Temporal diagrams representing the evolution of the tau PET SUVR in the amygdala (A), parahippocampal gyri (B), fusiform gyri (C), inferior temporal gyri (D), middle temporal gyri (E), superior temporal gyri (F), parietal lobes (G) and frontal lobes (H) at baseline and after 2 years of follow-up in the SNAP and AD groups. The ribbons represent the 95% confidence interval. Boxplots with individual points for each group are shown. The black point represents the mean value for each group.

non-AD tauopathies has been questioned, elevated tracer retention compared to controls has been found in areas with non-Alzheimer tau pathology at autopsy [42]. This pattern of restricted tau tracer binding in the medial temporal cortex in the absence of amyloid pathology could therefore be suggestive of PART [43] a recently defined neuropathological category characterized by tau aggregates and neuronal loss in the medial temporal lobes without amyloid plaques [14]. In autopsy studies, PART occurs in 20–25% of individuals older than 90 years [16]. The cognitive presentation seems variable and remains under discussion [16]. Our results suggest that PART could be more frequent than previously thought before the age of 90 and could lead to ASHT.

The specificity of the tau PET radiopharmaceuticals has been discussed. Some Flortaucipir binding to the TDP-43 protein underlying FTD has been described in semantic dementia [44]. However, our amyloid-negative patients with increased tau binding had no semantic deficit, and binding to the TDP-43 protein underlying FTD would extend beyond the medial temporal lobes, which was not the case. Off-target binding, as observed in the basal ganglia or the hippocampi due to their close vicinity to the choroid plexus, is unlikely in the regions we have considered.

At baseline, SNAP and AD patients had identical cognitive profiles characterized by an isolated ASHT and a similar degree of medial temporal lobe atrophy, as previously described in HS and LATE with autopsy confirmation [12, 13]. We did not find any neuropsychological difference between both subgroups, apart from a qualitative trend towards more abnormal facial emotion recognition scores in the SNAP group, which was not confirmed for the faux-pas test and therefore does not clearly point to a characteristic social cognition deficit in these patients, as has been described recently [45]. Medial temporal lobe atrophy was slightly more pronounced in SNAP patients, in accordance with previous publications, perhaps due to their older age [5, 13]. This was not

the case only in the hippocampi but also in the entorhinal cortices and amygdala, which has been thought to represent an “incubator” for misfolded proteins [46]. Nevertheless, we found differences in the cortical atrophy patterns between SNAP and AD, with predominant frontal involvement in SNAP, as has been reported in hippocampal sclerosis and TDP-43 proteinopathies [13, 47–50], and predominant temporo-parietal involvement in AD, as expected.

After 2 years of follow-up, we observed distinct cognitive trajectories, with greater episodic memory and language decline in AD than in SNAP. Even if the cognitive trajectories in our SNAP patients were less homogeneous than in the AD group, probably due to heterogeneous underlying mechanisms, our results are in accordance with previous work on PART and HS [15–17, 49, 51]. We did not find a more pronounced decline in executive functions or social cognition in SNAP patients, contrary to what might have been expected [45].

The longitudinal MR imaging analysis showed a greater progression of hippocampal atrophy in AD than in SNAP, which was not reported in a previous work that found a similar atrophy progression [15]. However, in the latter study, the patient classification was performed without tau-PET imaging. In our cohort, the decline of cortical thickness also differed between AD and SNAP patients, with pronounced changes in the temporal lobes in AD patients and a more subtle decrease predominating in the frontal cortex in SNAP patients.

The longitudinal tau PET imaging after 2 years reinforces the distinction between the AD and SNAP groups by showing an increase of tau binding in AD patients, especially in the parietal and temporal cortices, which contrasts with the stability of tau binding in SNAP patients, including those with positive PiB-PET. Circumscribed medial temporal tau tracer binding was confirmed in the patients with suspected PART who underwent longitudinal tau-PET, without any cortical extension. This is in agreement with a non-AD diagnosis and with the slower disease progression observed [51].

Our study has several limitations, especially the relatively small sample size with missing data in the longitudinal analysis, and the lack of neuropathological confirmation. However, the longitudinal clinical and imaging data strengthen the distinction between AD and non-AD pathological processes. The small numbers of subjects in the different supposed SNAP subgroups make it difficult to account for subtle differences related to the clinical heterogeneity of this entity, which could help to tease apart the different aetiologies of SNAP. The presence and potential role of copathologies in AD patients is also difficult to determine in the present cohort, although this probably has important consequences on the clinical presentation and cognitive progression.

Following the description of HS of ageing, LATE-NC and PART, it appears necessary to increase our understanding of the pathophysiological processes leading to ASHT in order to better target new disease modifying therapies. By coupling amyloid and tau-PET with longitudinal follow-up, we found distinct in vivo molecular signatures, which have consequences on clinical and atrophy progression. Longitudinal clinical and PET imaging data in larger cohorts will be important to improve our ability to determine the in vivo molecular diagnosis of this misleading cognitive profile, which is the only way to develop curative treatments.

REFERENCES

- Sarazin M, Chauviré V, Gerardin E, Colliot O, Kinkingnehun S, de Souza LC, et al. The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *J Alzheimers Dis.* 2010;22:285–94.
- Wagner M, Wolf S, Reischies FM, Daerr M, Wolfsgruber S, Jessen F, et al. Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease. *Neurology.* 2012;78:379–86.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014;13:614–29.
- Bertoux M, Cassagnaud P, Lebouvier T, Lebert F, Sarazin M, Le Ber I, et al. Does amnesia specifically predict Alzheimer's pathology? A neuropathological study. *Neurobiol Aging.* 2020;95:123–30.
- Caroli A, Prestia A, Galluzzi S, Ferrari C, van der Flier WM, Ossenkoppele R, et al. Mild cognitive impairment with suspected non-amyloid pathology (SNAP): Prediction of progression. *Neurology.* 2015;84:508–15.
- Hornberger M, Piguet O. Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. *Brain.* 2012;135:678–92.
- Nettiksimmons J, DeCarli C, Landau S, Beckett L, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Biological heterogeneity in ADNI amnesic mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement.* 2014;10:511–21.
- Jack CR Jr, Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V, et al. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2012;71:765–75.
- Jack CR Jr, Knopman DS, Chételat G, Dickson D, Fagan AM, Frisoni GB, et al. Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology—concept and controversy. *Nat Rev Neurol.* 2016;12:117–24.
- Dani M, Brooks DJ, Edison P. Suspected non-Alzheimer's pathology – Is it non-Alzheimer's or non-amyloid? *Ageing Res Rev.* 2017;36:20–31.
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14:535–62.
- Nelson PT, Schmitt FA, Lin Y, Abner EL, Jicha GA, Patel E, et al. Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features. *Brain.* 2011;134:1506–18.
- Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain.* 2019;142:1503–27.
- Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol.* 2014;128:755–66.
- Chung JK, Plitman E, Nakajima S, Caravaggio F, Iwata Y, Gerretsen P, et al. Hippocampal and clinical trajectories of mild cognitive impairment with suspected non-Alzheimer's disease pathology. *J Alzheimers Dis.* 2017;58:747–62.
- Bell WR, An Y, Kageyama Y, English C, Rudow GL, Pletnikova O, et al. Neuropathologic, genetic, and longitudinal cognitive profiles in primary age-related tauopathy (PART) and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2019;15:8–16.
- Smirnov DS, Galasko D, Hansen LA, Edland SD, Brewer JB, Salmon DP. Trajectories of cognitive decline differ in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2018;75:169–77.
- Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, Rowe CC. Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol.* 2015;14:114–24.
- Chien DT, Bahri S, Szardenings AK, Walsh JC, Mu F, Su MY, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHFtauA radioligand [F-18]-T807J *Alzheimers Dis.* 2013;34:457–68.
- Marquié M, Normandin MD, Vanderburg CR, Costantino IM, Bien EA, Rycyna LG, et al. Validating novel tau positron emission tomography tracer [F-18]-AV-1451 (T807) on postmortem brain tissue. *Ann Neurol.* 2015;78:787–800.
- Schöll M, Lockhart SN, Schonhaut DR, O'Neil JP, Janabi M, Ossenkoppele R, et al. PET imaging of tau deposition in the aging human brain. *Neuron.* 2016;89:971–82.
- 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;139:1551–67.
- Serrano-Pozo A, Qian J, Monsell SE, Blacker D, Gómez-Isla T, Betensky RA, et al. Mild to moderate Alzheimer dementia with insufficient neuropathological changes. *Ann Neurol.* 2014;75:597–601.
- Botha H, Mantyh WG, Graff-Radford J, Machulda MM, Przybelski SA, Wiste HJ, et al. Tau-negative amnesic dementia masquerading as Alzheimer disease dementia. *Neurology.* 2018;90:e940–6.
- Botha H, Mantyh WG, Murray ME, Knopman DS, Przybelski SA, Wiste HJ, et al. FDG-PET in tau-negative amnesic dementia resembles that of autopsy-proven hippocampal sclerosis. *Brain.* 2018;141:1201–17.
- Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology.* 1988;38:900–3.
- Funkiewiez A, Bertoux M, de Souza LC, Lévy R, Dubois B. The SEA (Social cognition and Emotional Assessment): a clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychology.* 2012;26:81–90.
- Wear HJ, Wedderburn CJ, Mioshi E, Williams-Gray CH, Mason SL, Barker RA, et al. The Cambridge behavioural inventory revised. *Dement Neuropsychol.* 2008;2:102–7.
- Kim HJ, Lee JH, Cheong EN, Chung SE, Jo S, Shim WH, et al. Elucidating the risk factors for progression from amyloid-negative Amnesic Mild Cognitive Impairment to Dementia. *Curr Alzheimer Res.* 2020;17:893–903.
- Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage.* 2012;61:1402–18.
- Sureau FC, Reader AJ, Comtat C, Leroy C, Ribeiro MJ, Buvat I, et al. Impact of image-space resolution modeling for studies with the high-resolution research tomograph. *J Nucl Med.* 2008;49:1000–8.
- Varrone A, Sjöholm N, Eriksson L, Gulyás B, Hallidin C, Farde L. Advancement in PET quantification using 3D-OP-OSEM point spread function reconstruction with the HRRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:1639–50.
- de Souza LC, Corlier F, Habert MO, Uspenskaya O, Maroy R, Lamari F, et al. Similar amyloid- β burden in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. *Brain.* 2011;134:2036–43.
- Joachim CL, Morris JH, Selkoe DJ. Diffuse senile plaques occur commonly in the cerebellum in Alzheimer's disease. *Am J Pathol.* 1989;135:309–19.
- Irwin DJ, Brettschneider J, McMillan CT, Cooper F, Olm C, Arnold SE, et al. Deep clinical and neuropathological phenotyping of Pick disease. *Ann Neurol.* 2016;79:272–87.
- Forman MS, Zhukareva V, Bergeron C, Chin SS, Grossman M, Clark C, et al. Signature tau neuropathology in gray and white matter of corticobasal degeneration. *Am J Pathol.* 2002;160:2045–53.
- Manjón JV, Coupé P. volBrain: an online MRI brain volumetry system. *Front Neuroinform.* 2016;10:30.
- 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;139:1252–64.
- Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, Thorneau TM, Lowe VJ, Knopman DS, et al. Defining imaging biomarker cut points for brain aging and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2017;13:205–16.
- Chételat G, Ossenkoppele R, Villemagne VL, Perrotin A, Landeau B, Mézenge F, et al. Atrophy, hypometabolism and clinical trajectories in patients with amyloid-negative Alzheimer's disease. *Brain.* 2016;139:2528–39.
- Abner EL, Kryscio RJ, Schmitt FA, Fardo DW, Moga DC, Ighodaro ET, et al. Outcomes after diagnosis of mild cognitive impairment in a large autopsy series. *Ann Neurol.* 2017;81:549–59.
- Soleimani-Meigooni DN, Iaccarino L, La Joie R, Baker S, Bourakova V, Boxer AL, et al. ¹⁸F-flortaucipir PET to autopsy comparisons in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Brain.* 2020;143:3477–94.
- Das SR, Xie L, Wisse L, Vergnet N, Ittyerah R, Cui S, et al. In vivo measures of tau burden are associated with atrophy in early Braak stage medial temporal lobe regions in amyloid-negative individuals. *Alzheimers Dement.* 2019;15:1286–95.

44. Bevan-Jones WR, Cope TE, Jones PS, Passamonti L, Hong YT, Fryer TD, et al. [¹⁸F] AV-1451 binding in vivo mirrors the expected distribution of TDP-43 pathology in the semantic variant of primary progressive aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:1032–7.
45. Dodich A, Crespi C, Santi GC, Marcone A, Iannaccone S, Perani D, et al. Emotion recognition deficits in the differential diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: a cognitive marker for the limbic-predominant phenotype. *J Int Neuropsychol Soc*. 2021;1–7.
46. Nelson PT, Abner EL, Patel E, Anderson S, Wilcock DM, Kryscio RJ, et al. The amygdala as a locus of pathologic misfolding in neurodegenerative diseases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2018;77:2–20.
47. Josephs KA, Murray ME, Tosakulwong N, Weigand SD, Knopman DS, Petersen RC, et al. Brain atrophy in primary age-related tauopathy is linked to transactive response DNA-binding protein of 43 kDa. *Alzheimers Dement*. 2019;15:799–806.
48. Bejanin A, Murray ME, Martin P, Botha H, Tosakulwong N, Schwarz CG, et al. Antemortem volume loss mirrors TDP-43 staging in older adults with non-frontotemporal lobar degeneration. *Brain*. 2019;142:3621–35.
49. Cerami C, Dodich A, Iannaccone S, Magnani G, Santangelo R, Presotto L, et al. A biomarker study in long-lasting amnesic mild cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10:42.
50. Nho K, Saykin AJ. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Nelson PT. Hippocampal Sclerosis of Aging, a Common Alzheimer's disease 'Mimic': risk genotypes are associated with brain atrophy outside the temporal lobe. *J Alzheimers Dis*. 2016;52:373–83.
51. Teylan M, Mock C, Gauthreaux K, Chen YC, Chan K, Hassenstab J, et al. Cognitive trajectory in mild cognitive impairment due to primary age-related tauopathy. *Brain*. 2020;143:611–21.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to the chemical/radiopharmaceutical and nursing staff of the Service Hospitalier Frederic Joliot for the synthesis of [¹¹C]-PIB and [¹⁸F]-Flortaucipir and patient management, respectively, and the staff of the Centre de Neuroimagerie de Recherche (CENIR), Salpêtrière Hospital for patient management during MRI acquisition. We are also indebted to AVID Radiopharmaceuticals, Inc. for their support in supplying the Flortaucipir precursor and chemistry production advice.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

This study was conceived and designed by JL, MS, MB. Data were acquired by JL, PO, PG, CC, FC, MB, and MS. Analysis and interpretation of data were conducted by JL, PO, MT, MB, and MS. Drafting of the manuscript was conducted by JL, MB, and MS. Critical revision was provided by PO, MT, PG, CC, and FC.

FUNDING

French Ministry of Health grant (PHRC-2013–0919), CEA, Fondation pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer, Institut de Recherches Internationales Servier, France-Alzheimer.

COMPETING INTERESTS

The authors declare no competing interests.

ADDITIONAL INFORMATION

Supplementary information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01628-9>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to Julien Lagarde or Marie Sarazin.

Reprints and permission information is available at <http://www.nature.com/reprints>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2021

Subject	Visit	Amygdala	Parahippoc.	Fusiform	Inf. Temp	Mid. Temp	Sup. Temp	Parietal	Frontal	Occipital
SNAP 1	1	1.53	1.14	1.23	1.37	1.31	1.21	1.18	1.15	1.18
	2	1.45	1.15	1.26	1.39	1.29	1.13	1.12	1.12	1.15
SNAP 3	1	1.57	1.16	1.28	1.39	1.32	1.15	1.21	1.30	1.16
	2	1.53	1.12	1.26	1.34	1.29	1.11	1.16	1.23	1.19
SNAP 4	1	0.80	0.84	1.07	1.13	1.15	1.03	1.03	1.03	1.16
	2	0.95	0.95	1.14	1.22	1.25	1.14	1.20	1.04	1.18
SNAP 5	1	1.10	0.97	1.01	1.09	1.14	1.08	1.14	1.10	1.05
	2	1.25	0.86	0.95	1.07	1.06	0.96	1.04	0.97	0.98
SNAP 6	1	1.57	1.28	1.19	1.16	1.10	0.98	1.00	1.03	0.96
	2	1.63	1.15	1.05	1.09	1.06	1.00	0.95	0.98	0.90
SNAP 8	1	1.44	1.05	1.10	1.25	1.19	1.11	1.13	1.15	1.07
	2	1.55	1.19	1.13	1.25	1.27	1.14	1.24	1.13	1.17
SNAP 12	1	1.27	1.09	1.24	1.37	1.16	0.98	1.22	1.17	1.13
	2	1.67	1.26	1.25	1.43	1.26	1.04	1.28	1.19	1.20
SNAP 13	1	1.19	1.34	1.23	1.32	1.36	1.26	1.37	1.34	1.27
	2	1.47	1.44	1.41	1.36	1.29	1.17	1.26	1.24	1.24
AD 1	1	2.10	1.73	1.38	1.37	1.29	1.16	1.16	1.24	1.14
	2	2.05	1.72	1.44	1.37	1.28	1.15	1.18	1.20	1.18
AD 2	1	1.91	1.27	1.28	1.49	1.27	1.07	1.14	1.11	1.09
	2	2.50	1.44	1.57	1.78	1.39	1.14	1.21	1.16	1.18
AD 3	1	2.84	1.47	1.47	1.78	1.60	1.17	1.38	1.26	1.23
	2	2.07	1.39	1.50	1.91	1.66	1.15	1.36	1.21	1.16
AD 6	1	2.04	1.57	1.89	2.01	1.74	1.53	1.68	1.44	1.51
	2	2.48	1.85	2.56	2.72	2.20	1.82	1.96	1.51	1.75
AD 7	1	2.51	1.74	1.51	1.81	2.05	1.55	1.51	1.34	1.30
	2	2.3	1.54	1.59	1.94	2.18	1.57	1.63	1.42	1.31

AD 8	1	2.63	1.73	1.51	1.76	1.67	1.30	1.39	1.32	1.25
	2	3.15	1.94	1.80	2.17	2.10	1.45	1.66	1.48	1.55
AD 9	1	2.53	1.76	2.58	2.32	1.99	1.25	1.44	1.21	2.44
	2	2.12	1.50	2.56	2.52	2.28	1.42	1.73	1.46	2.59
AD 11	1	1.72	1.47	1.60	1.85	2.02	1.35	1.54	1.44	1.51
	2	1.83	1.62	1.98	2.39	2.45	1.55	1.90	1.72	1.87
AD 12	1	2.16	1.76	2.12	2.21	2.08	1.74	2.16	1.52	1.79
	2	2.51	2.00	2.69	2.82	2.81	2.19	2.62	1.91	2.26
AD 14	1	2.30	1.55	2.38	2.81	2.39	1.66	1.64	1.94	1.67
	2	2.04	1.33	2.18	2.60	2.33	1.62	1.72	1.73	1.71
AD 15	1	3.25	1.76	2.43	2.38	2.11	1.46	1.84	1.60	2.04
	2	2.97	1.87	2.71	2.67	2.43	1.69	2.07	1.58	2.43
AD 16	1	1.50	1.31	1.55	1.94	2.12	1.38	1.83	1.42	1.42
	2	1.81	1.59	2.00	2.47	2.53	1.57	2.16	1.73	1.70

Supplementary table 2

SUVr in each VOI at baseline (Visit1) and after 2 years (Visit 2) for the patients who performed a second tau PET imaging.

Abbreviations: Parahippoc., parahippocampal gyri; Inf. Temp, inferior temporal gyri; Mid.Temp, middle temporal gyri; Sup. Temp, superior temporal gyri.

2.5. Analyses complémentaires non publiées

2.5.1. Analyse individuelle du volume des différents VOI

Nous avons voulu vérifier que de façon individuelle, chaque sujet inclus (notamment dans le groupe SNAP) avait bien une atrophie hippocampique significative. Pour cela, nous avons exprimé les volumes normalisés des différentes régions sous forme de z-scores par rapport au groupe contrôle et avons considéré le seuil de 1.96 (intervalle de confiance 95%) comme pathologique.

Pour le volume hippocampique, tous les patients du groupe SNAP sauf un (SNAP 4) présentaient des valeurs pathologiques sur au moins un hippocampe. Dans le groupe MA, cinq patients n'atteignaient pas le seuil pathologique. Un seuil un peu plus souple de 1.64 (intervalle de confiance 90%) conduit tous les patients SNAP à des valeurs pathologiques, mais ne change rien pour les patients MA (tableau 13).

Tableau 13. Détail des volumes dans les différents VOI chez les patients amnésiques

	Hipp. G	Hipp. D	Entorhinal G	Entorhinal D	Amygdale G	Amygdale D	Insula G	Insula D
SNAP 1	-2,62	-1,42	-2,18	0,28	-1,53	-0,88	-0,37	0,52
SNAP 2	-4,32	-4,41	-3,20	-3,64	-3,37	-3,89	-3,87	-4,62
SNAP 3	-5,99	-3,28	-3,02	-1,22	-3,26	-1,85	-1,63	-0,74
SNAP 4	-1,86	-1,69	-0,62	0,11	-0,74	-0,35	-0,72	-0,96
SNAP 5	-3,78	-3,40	-4,27	-3,15	-3,73	-2,97	-2,25	-1,96
SNAP 6	-3,98	-3,10	-0,45	-0,40	-2,79	-3,13	-2,24	-0,53
SNAP 7	-6,16	-5,88	-2,37	-1,95	-3,58	-4,05	0,00	-0,96
SNAP 8	-5,28	-4,59	-4,49	-3,19	-3,64	-4,10	-1,85	-1,58
SNAP 9	-2,04	-2,20	-1,71	-1,25	-0,99	-1,60	-1,35	-1,14
SNAP 10	-5,65	-5,44	-2,07	-2,44	-1,22	-1,53	-0,98	-0,91
SNAP 11	-5,20	-4,51	-1,58	-0,69	-1,83	-1,56	-0,60	-1,32
SNAP 12	-3,69	-3,90	-3,72	-3,17	-1,22	-2,97	-1,81	-2,62
SNAP 13	-4,81	-3,92	-1,81	-0,45	-0,43	-1,27	-0,86	-0,66
SNAP 14	-3,89	-3,93	-2,07	-2,01	-2,08	-2,85	-1,23	-2,29
SNAP 15	-4,02	-2,57	-2,28	0,11	-2,87	-0,99	-0,75	1,55
MA 1	-3,40	-2,51	-2,37	-2,22	-2,46	-2,66	-0,43	-1,83
MA 2	-3,81	-3,29	-2,12	-1,68	-2,12	-3,24	-2,78	-1,38
MA 3	-4,87	-3,47	-3,57	-3,34	-3,47	-3,11	-1,95	-2,39
MA 4	-4,77	-4,73	-3,65	-3,50	-2,86	-3,26	-0,95	-1,92
MA 5	-2,38	-2,17	0,23	-0,19	-1,10	-1,10	-0,73	-0,81
MA 6	-1,47	-1,30	0,31	-0,11	-1,49	-2,15	-0,59	-1,46
MA 7	-3,18	-3,57	-0,18	-1,33	-1,31	-1,83	-0,21	-0,56
MA 8	-3,66	-2,57	-3,68	-1,45	-2,69	-1,95	-2,13	-1,63
MA 9	-3,15	-2,22	-3,29	-1,82	-2,09	-2,05	-0,87	-1,31
MA 10	-4,16	-3,52	-1,36	-1,55	-3,28	-2,84	-0,89	-0,41
MA 11	0,34	0,87	0,87	0,48	-0,11	-0,07	0,87	0,79
MA 12	-3,16	-1,66	-2,17	-0,08	-2,56	-1,17	-0,75	-0,28
MA 13	-3,67	-3,56	-1,13	-1,79	-0,59	-1,42	-1,00	-1,13
MA 14	-4,71	-2,22	-4,33	-3,31	-3,30	-2,01	-1,35	-0,16
MA 15	-3,79	-3,95	-0,63	-1,74	-2,21	-3,32	-1,76	-1,26
MA 16	-1,15	-0,39	0,03	-0,38	-0,86	-0,80	-0,92	-0,70
MA 17	-3,18	-1,68	-0,57	0,53	-1,58	-1,92	-1,22	-0,79
MA 18	-3,46	-2,57	-3,12	-2,18	-2,95	-2,64	-0,99	0,21
MA 19	-3,97	-3,06	-0,89	-1,66	-2,14	-2,76	-0,53	-0,24
MA 20	-1,07	0,21	-2,06	-0,60	-2,40	-1,11	0,19	-0,07
MA 21	-0,54	-1,57	-0,17	-1,24	-0,59	-1,55	-0,03	-0,24

Volumes hippocampiques (Hipp.), du cortex entorhinal, de l'amygdale et de l'insula exprimés sous forme de z-scores par rapport aux valeurs obtenues chez les sujets témoins pour chaque patient inclus dans l'étude. Les cases apparaissant en jaune sont celles pour lesquelles la réduction de volume est significative ($z\text{-score} < -1.96$).

2.5.2. Confrontation de la classification TEP à celle des biomarqueurs du LCS

Nous avons souhaité comparer la classification effectuée grâce à l'imagerie TEP à celle obtenue par les biomarqueurs du LCS en considérant plusieurs ratios couramment utilisés avec des seuils proposés pour la méthode ELISA Innotech, qui est celle à laquelle nous avons eu recours ici. Nous avons tout d'abord considéré le IATI (Innotest Amyloid Tau Index = $A\beta_{42} / (240 + 1,18 \times \text{tau})$), qui a été spécifiquement développé pour cette technique ELISA, avec les seuils de 0.8, qui est le plus strict, et celui de 1, qui est un peu plus permissif. Nous avons aussi utilisé les ratios habituels tau/ $A\beta_{42}$, avec les seuils de 0.52 (Duits et al., 2014) et de 0.68 (Seeburger et al., 2015, établi à partir de données neuropathologiques), et P-tau181/ $A\beta_{42}$, avec le seuil de 0.106 (Seeburger et al., 2015).

On peut constater sur la figure 13 que quel que soit le seuil choisi, les SNAP sont toujours définis comme tels avec les biomarqueurs du LCS, même si certains patients se situent à des valeurs limites pour certains seuils. En revanche, certains patients dont l'imagerie moléculaire conclue sans ambiguïté à un diagnostic de MA peuvent avec certains ratios et avec certains seuils être classés en tant que SNAP, du fait de ratios normaux et d'un peptide $A\beta_{42}$ dans le LCS souvent très peu abaissé, voire normal (Figure 14). Il y a donc probablement un risque de faux négatif avec les biomarqueurs du LCS, sans compter les situations intermédiaires, où on peut se situer proche du seuil, quoique du côté pathologique. Les ratios avec lesquels la concordance avec la classification TEP était la meilleure chez nos patients sont le IATI avec un seuil à 1, et le ratio tau/ $A\beta_{42}$ avec un seuil à 0.52.

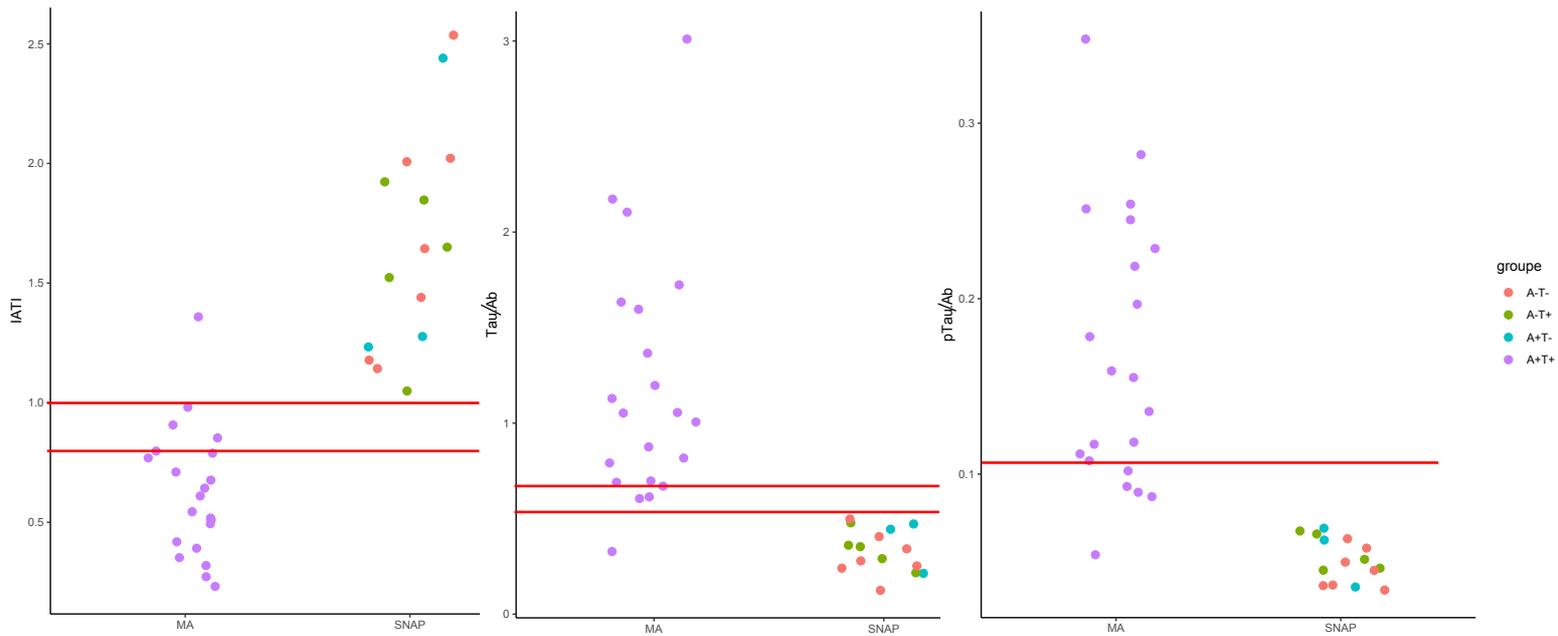


Figure 13. Relation entre classification TEP et biomarqueurs du LCS. Résultats du dosage des biomarqueurs du LCS exprimés par les ratios IAT1, tau/ $A\beta$ 42, et P-tau181/ $A\beta$ 42, avec les seuils respectifs de 0.8 ou 1, 0.52 ou 0.68, et 0.106. Les patients au sein du groupe SNAP sont distingués par différentes couleurs en fonction de leur profil moléculaire en TEP (A-T-, A+T-, A-T+).

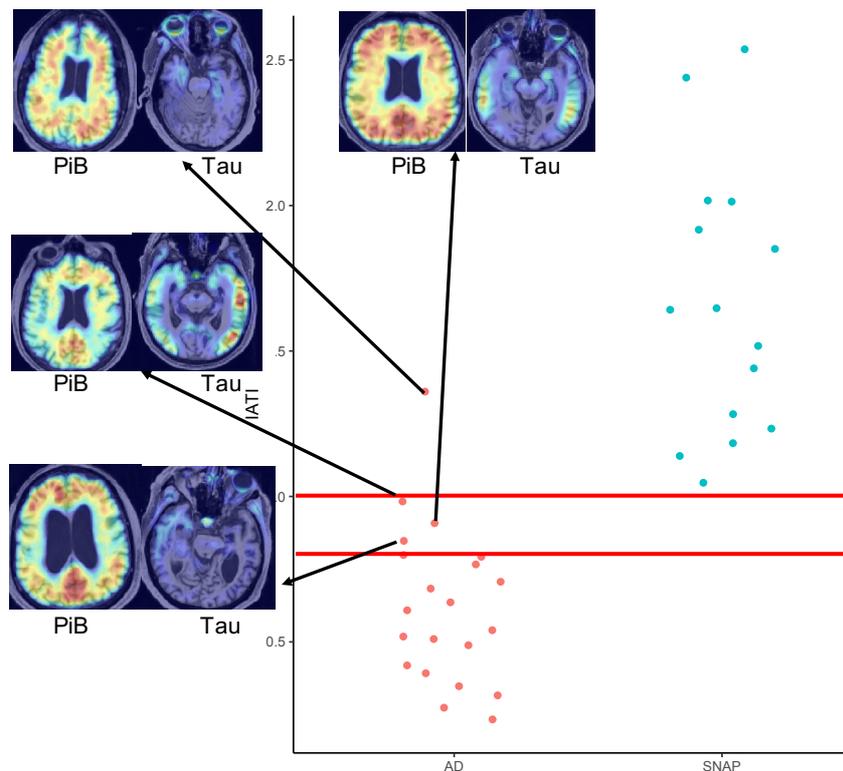


Figure 14. Illustration des cas présentant des biomarqueurs du LCS d'interprétation difficile. Imagerie TEP chez les patients présentant un profil des biomarqueurs du LCS douteux. On constate que ces patients présentent une imagerie amyloïde (PiB) nettement positive, et une imagerie tau également positive, quoique parfois de façon très circonscrite aux régions temporelles internes.

2.6. Discussion

2.6.1. Principaux résultats de l'étude

En couplant l'imagerie TEP amyloïde et tau dans une cohorte cliniquement homogène de 36 patients atteints d'un syndrome amnésique de type hippocampique, nous visons à identifier des patients présentant une MA et d'autre présentant un possible SNAP en fonction de leurs signatures moléculaires et à étudier leur évolution clinique et d'imagerie après 2 ans de suivi.

Nous avons constaté que : (i) une proportion importante de patients ne répondait pas à la définition moléculaire de la MA et était donc classée comme SNAP, certains d'entre eux présentant une fixation du traceur tau limitée au cortex entorhinal et/ou à l'amygdale sans dépôt amyloïde ; (ii) les patients atteints de SNAP étaient plus âgés et présentaient une fréquence de l'allèle ApoE ϵ 4 inférieure à celle des patients atteints de MA, mais ne différaient pas des patients MA en ce qui concerne les tests neuropsychologiques (syndrome amnésique de type hippocampique isolé, et ne présentant pas de caractéristique spécifique) ou l'atrophie du lobe temporal médian à l'inclusion ; (iii) l'évolution de la maladie différait entre les patients atteints de SNAP et ceux présentant une MA en ce qui concerne le profil cognitif, l'atrophie cérébrale et la fixation du ligand tau pour ceux chez qui l'examen TEP a pu être répété.

Cela avait été suggéré par des études antérieures, dont l'interprétation était cependant souvent difficile, du fait de critères d'inclusion en principe peu précis, et du recours à des biomarqueurs physiopathologiques se limitant à l'imagerie amyloïde ou aux biomarqueurs protéiques du LCS.

2.6.2. Distinction des MA et des SNAP à l'inclusion

Nous n'avons pas mis en évidence d'élément distinctif évident, tant clinique que concernant l'atrophie des régions temporales médianes à l'inclusion entre les patients MA et ceux suspects de SNAP. Nous n'avons notamment pas retrouvé d'altération nette de la cognition sociale chez les patients SNAP, comme cela a été rapporté récemment dans une étude dans laquelle la distinction entre MA et potentiels SNAP au sein d'une population de MCI amnésiques était basée sur le profil métabolique en TEP-FDG, sans recours aux biomarqueurs physiopathologiques (Dodich et al., 2021). Cependant, nous avons trouvé des différences dans les profils d'atrophie corticale entre SNAP et MA, avec une atteinte frontale

prédominante chez les SNAP, comme cela a été rapporté dans la sclérose hippocampique et les protéinopathies TDP-43 (Nelson et al., 2019 ; Josephs et al., 2019 ; Bejanin et al., 2019 ; Cerami et al., 2018 ; Nho et al., 2016), et une atteinte temporo-pariétale prédominante dans la MA, comme attendu.

2.6.3. Données cliniques et IRM longitudinales

Le suivi longitudinal confirme un déclin cognitif modéré à 2 ans chez les SNAP, significativement moins prononcé que chez les patients MA, en particulier concernant la mémoire épisodique et le langage (dénomination), conformément à ce qui a été rapporté récemment dans des études portant notamment sur les PART et les SH à partir d'une analyse rétrospective sur la base d'un diagnostic neuropathologique (Teylan et al., 2020 ; Bell et al., 2018 ; Smirnov et al., 2019), ou sur des SNAP supposés, détectés par l'imagerie TEP amyloïde et/ou les biomarqueurs protéiques du LCS (Cerami et al., 2018 ; Chung et al., 2017). L'analyse longitudinale des données IRM a montré une progression plus importante de l'atrophie hippocampique dans la MA que chez les SNAP, ce qui n'a pas été signalé dans une étude précédente, qui a trouvé une progression similaire de l'atrophie (Chung et al., 2017). Cependant, dans cette dernière étude, la classification des patients a été réalisée sans imagerie TEP tau, sur la base de la seule imagerie TEP amyloïde et/ou des biomarqueurs protéiques du LCS, ce qui, comme nous le verrons plus loin, peut avoir eu des conséquences. Dans notre cohorte, la diminution de l'épaisseur corticale différait également entre les patients présentant une MA et ceux suspects de SNAP, avec une majoration plus prononcée de l'atrophie dans les lobes temporaux chez les patients MA et une majoration, certes plus modérée, de l'atrophie prédominant dans le cortex frontal chez les patients SNAP.

Même si nous ne disposons pas d'un diagnostic neuropathologique pour ces patients, ces divergences dans l'évolution cognitive et les profils d'atrophie cérébrale semblent renforcer la distinction entre des patients présentant une probable MA, et d'autres, dont le diagnostic est d'une autre nature, et dont le pronostic est probablement différent, ce qui est une information à prendre en compte en pratique clinique.

2.6.4. TEP tau longitudinale

Les résultats de l'analyse de la TEP tau longitudinale vont aussi dans le même sens, avec une tendance nette à l'augmentation de la fixation du ligand tau chez les patients MA, en

particulier dans les régions temporales inféro-latérales, et pariétales, comme cela est attendu dans cette pathologie, et une globale stabilité de la fixation du ligand dans l'ensemble des régions étudiées chez les SNAP, ce que cette étude est la première à montrer, aucune donnée de TEP tau longitudinale n'étant disponible à notre connaissance chez des patients suspects de SNAP présentant un syndrome amnésique inaugural.

2.6.5. Hétérogénéité moléculaire des SNAP

Cette étude ne nous permet malheureusement pas vraiment d'aller au-delà de la distinction entre MA et probable SNAP, et il est difficile d'aborder précisément l'hétérogénéité des SNAP du fait du faible effectif et de l'absence de biomarqueur permettant de détecter les pathologies non MA. Nous avons cependant isolé au sein des SNAP différents sous-groupes, qui pourraient correspondre à des entités distinctes. Bien que nous n'ayons pas mis en évidence de caractéristique distinctive notable en dehors d'une possible tendance à produire un peu plus d'intrusions, et d'anomalies un peu plus fréquentes pour les tests de cognition sociale (reconnaissance des émotions faciales ou test des faux pas) chez 6 patients sur 7, qui ne se sont cependant pas toujours confirmés lors du suivi longitudinal (tableau supplémentaire 1, p 95), les patients A-T- pourraient correspondre pour une partie d'entre eux, à de possibles LATE, sous-tendues par une protéinopathie de type TDP-43, avec comme attendu, une stabilité de la fixation du traceur tau au cours du suivi chez les patients ayant bénéficié d'une TEP longitudinale (tableau supplémentaire 2, p 97). Les patients A+T-, dont l'imagerie tau est négative malgré une analyse détaillée des différentes sous-régions des lobes temporaux internes, et dont la charge amyloïde, quoique positive, est toujours nettement plus faible que celle constatée chez les patients MA, semblent de ce fait s'en distinguer. Bien que cela soit difficile à affirmer sur un si faible effectif (n=3 dans ce sous-groupe), le profil des biomarqueurs protéiques du LCS n'était pas le plus douteux chez ces patients, et l'imagerie tau longitudinale montre une globale stabilité de la fixation du traceur, avec seulement une légère majoration chez certains patients dans l'amygdale, mais sans aucune extension visible aux régions adjacentes (tableau supplémentaire 2, p 97). Il semble donc que ce sous-groupe soit également bien distinct de la MA, et correspondent plutôt à un diagnostic autre comportant une possible co-pathologie amyloïde, dont l'effet potentiel sur les symptômes et sur l'évolution clinique est cependant difficile à préciser sur un si faible effectif.

2.6.6. Détection d'une possible tauopathie non MA circonscrite

Nous avons également mis en évidence un sous-groupe de patients SNAP présentant une augmentation de la fixation du ligand tau dans des régions circonscrites des lobes temporaux internes, notamment le cortex entorhinal et l'amygdale, ce qui pourrait correspondre à de possibles PART (Crary et al., 2014), comme cela a été suggéré dans des études dans lesquelles le profil cognitif des patients n'était cependant pas très détaillé, et qui comportaient une proportion importante de sujets asymptomatiques (Das et al., 2019 ; Yoon et al., 2022). Même si la sensibilité du flortaucipir pour les tauopathies non Alzheimer a été mise en doute, une rétention élevée du traceur par rapport à des témoins a été constatée dans des régions présentant une pathologie tau non Alzheimer à l'autopsie (Soleimani-Meigooni et al., 2020). La spécificité du flortaucipir a été discutée. Une possible affinité du flortaucipir pour la protéine TDP-43 rencontrée dans les DLFT a été décrite dans la démence sémantique (Bevan-Jones et al., 2018a). Cependant, nos patients amyloïdes négatifs présentant une fixation accrue du ligand tau n'avaient pas de déficit sémantique, et l'éventuelle fixation à la protéine TDP-43 sous-tendant les DLFT devrait s'étendre au-delà des lobes temporaux médians, ce qui n'était pas le cas. Une fixation non spécifique, telle qu'observée dans les ganglions de la base ou les hippocampes en raison de leur proximité avec les plexus choroïdes, est peu probable dans les régions que nous avons considérées, qui se situent à distance de ces zones de fixation *off-target*, comme cela a pu être confirmé par l'analyse visuelle des données individuelles.

Cette fixation circonscrite du ligand tau dans des régions cohérentes avec les symptômes cliniques, confirmée sur l'examen TEP longitudinal, mais restant stable dans le temps, contrairement à ce qui est constaté dans la MA (tableau supplémentaire 2, p 97), semble donc être spécifique dans le cadre d'une possible PART, et tend à renforcer la distinction entre cette entité et la MA.

2.6.7. Apport de l'imagerie tau dans le diagnostic des amnésies progressives

L'apport de l'imagerie tau par rapport à l'utilisation de l'imagerie amyloïde seule est d'une part, comme mentionné plus haut, de distinguer de possibles PART parmi les patients amyloïde négatifs, et d'autre part d'éviter de probables faux-positifs dans des cas d'amyloïdopathie sans aucune tauopathie, pouvant correspondre à une possible copathologie amyloïde chez des patients présentant cependant une autre pathologie expliquant leurs

symptômes (La Joie et al., 2018), comme cela est fréquemment décrit, en particulier avec l'avancée en âge (Abner et al., 2017). Même s'il est difficile de porter des conclusions formelles sur un si faible effectif, il semble que ces patients A+T- aient une évolution clinique et en imagerie TEP tau qui les distingue des patients MA, et les rapproche davantage des SNAP, ce qui tend à confirmer la pertinence de cette distinction.

La TEP tau semble également permettre de préciser le dosage des biomarqueurs protéiques du LCS dans les amnésies progressives, notamment lorsque le profil biologique est limite, en évitant des faux négatifs, et en détectant dans ces situations une tauopathie, parfois circonscrite à une partie des régions temporales internes, et dont les marqueurs biologiques ne permettent pas forcément de rendre compte. L'imagerie amyloïde permet également dans certains cas de confirmer la pathologie amyloïde chez des patients dont le dosage du peptide amyloïde Aβ42 dans le LCS est parfois très peu abaissé, voire normal, ce qui peut être favorisé par l'augmentation progressive des valeurs du dosage du peptide amyloïde mesuré par Innostest constatée ces dernières années (Schindler et al., 2018b), et qui a probablement impacté la concordance avec l'imagerie amyloïde, qui était auparavant forte (Jung et al., 2020). Les nouvelles méthodes automatisées devraient permettre de limiter ces difficultés, mais sont encore en cours de mise au point, et devront être confrontées de la même façon à la classification par l'imagerie moléculaire chez des patients bien caractérisés sur le plan clinique, ainsi qu'au diagnostic post-mortem. Cela est crucial pour définir la stratégie globale de l'utilisation des biomarqueurs et pour hiérarchiser leur importance en fonction des performances de chacun et du contexte clinique (Wolters et al., 2021a).

2.6.8. Forces de l'étude

Comme mentionné plus haut, nous avons choisi de nous intéresser à un phénotype clinique fréquent, défini par des critères stricts, à partir d'une population homogène présentant un syndrome amnésique isolé au stade de troubles cognitifs légers. Il est important de noter que tous les patients inclus, notamment dans le groupe suspect de SNAP, avaient une atrophie significative des régions temporales médianes, en particulier des hippocampes, qui était même globalement plus prononcée chez les patients SNAP, probablement du fait de leur âge un peu plus avancé. Même si l'atrophie hippocampique ne peut pas être interprétée indépendamment du contexte clinique, cela suggère en l'occurrence que ces patients présentent bien des signes de neurodégénérescence, et confirme l'organicité de leur trouble, avec une bonne concordance clinico-radiologique compte tenu de leur phénotype clinique. De plus, nous

avons vérifié l'absence de syndrome dépressif chez les patients inclus, afin de supprimer un facteur pouvant interférer avec la cognition, et rendre compte des troubles cognitifs constatés, notamment chez les patients ne présentant pas de MA.

L'utilisation de régions d'intérêt circonscrites au sein du lobe temporal nous a permis d'affiner la détection d'une tauopathie limitée aux régions temporales internes. Lorsque nous avons utilisé la méta-région temporale définie par Jack et al. (2017) chez nos patients pour la quantification de la charge tau, nous avons en effet trouvé des valeurs négatives chez 3 d'entre eux, qui présentaient pourtant une imagerie amyloïde clairement positive, et avaient finalement une tauopathie plus focale, orientant vers le diagnostic de MA chez ces patients amnésiques.

2.6.9. Limites de l'étude

L'absence de diagnostic neuropathologique et de biomarqueurs permettant de rechercher spécifiquement les pathologies non MA, combinée au faible effectif dans le groupe SNAP ne nous a pas permis de préciser suffisamment les caractéristiques et l'hétérogénéité des mécanismes sous-tendant les amnésies non MA.

3. PARTIE 2 : La TEP tau en tant que marqueur diagnostique. Détection *in vivo* des tauopathies non MA supposées

3.1. Introduction

Après avoir étudié l'apport de la TEP tau dans le diagnostic moléculaire des amnésies progressives et entrevu la possibilité de détecter une potentielle tauopathie non MA circonscrite à une région cérébrale cohérente avec la présentation clinique des patients, nous nous sommes interrogés sur la détection potentielle d'autres tauopathies non MA un peu moins proches de la MA sur le plan biologique que ne l'est celle décrite dans les PART. Bien que l'affinité du flortaucipir pour les tauopathies non MA constituées de filaments droits soit plus faible que pour les DNF (Marquié et al., 2017c), et que sa capacité à détecter *in vivo* ces lésions tau non MA reste discutée (Soleimani-Meigooni et al., 2020 ; Ono et al., 2017), il semble cependant que le ligand ait une certaine affinité pour des tauopathies non MA, comme par exemple la tauopathie 3R de la maladie de Pick (Murugan et al., 2021) ou les tauopathies 4R (Moloney et al., 2021), sans différence notable d'affinité en fonction du type de lésion tau (*threads*, *tufted astrocytes*, plaques astrocytaires...) dans ce dernier groupe (Josephs et al., 2021). Une étude autopsique d'un patient présentant une DCB confirmée s'étant initialement présentée par une apraxie de la parole progressive a suggéré qu'il pouvait y avoir une différence entre les capacités de fixation du ligand aux tauopathies 4R *in vivo* et en post-mortem, même s'il semble que le ligand n'ait la capacité de se fixer qu'à une faible fraction de la charge tau totale dans les tauopathies 4R (Josephs et al., 2016).

Ces éléments nous ont conduit à examiner la question de la détection *in vivo* des tauopathies non MA supposées en adoptant une méthodologie de quantification de la fixation du traceur tau originale, dont il sera question plus loin.

Comme nous l'avons vu dans la revue de la littérature présentée dans le paragraphe 6.4 de l'introduction, les résultats obtenus jusqu'à présent dans la détection *in vivo* des tauopathies non MA supposées avec les ligands de première génération sont relativement concordants pour les patients présentant une mutation *MAPT* responsable d'une tauopathie 3R/4R, ainsi que pour les patients présentant une DCB ou une PSP (du moins concernant l'atteinte sous-corticale), ou les patients présentant une apraxie de la parole progressive, ces phénotypes étant le plus souvent sous-tendus par une tauopathie. De façon plus surprenante, on trouve aussi des résultats convergents, avec une élévation de la fixation du traceur dans des

régions concordantes avec le phénotype clinique dans une autre entité plutôt homogène sur le plan neuropathologique, mais en principe sous-tendue par une protéinopathie de type TDP-43, à savoir l'APP sémantique. Les résultats sont en revanche plus hétérogènes dans les DFTc sporadiques, du fait probablement de l'hétérogénéité neuropathologique de ce phénotype clinique, ainsi que dans une moindre mesure dans l'APP agrammatique, et surtout dans les mutations *c9orf72*, malgré l'homogénéité de cette entité sur le plan neuropathologique.

La question de la détection d'une éventuelle tauopathie non MA, en particulier dans les noyaux gris centraux, comme cela peut être le cas dans certains phénotypes cliniques, soulève la problématique de la fixation non spécifique (dite « *off-target* ») du ligand, qui a notamment été décrite dans ces régions, comme mentionné au paragraphe 6.1 de l'introduction. Cela est d'autant plus important que, comme nous l'avons évoqué plus haut, la spécificité de la fixation du ligand tau dans les régions sous-corticales dans la PSP et dans la DCB a été remise en cause (Cho et al., 2016 ; Schonhaut et al., 2017 ; Smith et al., 2017c).

Ces éléments, en particulier la discordance des résultats obtenus dans les études sur la DFTc sporadique, qui ont le plus souvent considéré les patients étudiés comme un groupe homogène, sans que l'hétérogénéité neuropathologique de l'entité clinique ne soit réellement prise en compte, nous ont conduit à réexaminer la question de la détection *in vivo* des tauopathies non MA suspectées par le flortaucipir en utilisant une méthode de quantification différente, effectuée à un temps plus tardif par rapport à l'injection du traceur.

3.2. Objectifs/hypothèses

Nous avons d'abord comparé la fixation du flortaucipir mesurée dans les fenêtres d'acquisition habituelle (80-100 min après injection du traceur) et plus tardive (190-210 min après injection) chez 16 patients MA et 11 témoins appariés selon l'âge, pour confirmer l'augmentation de la fixation spécifique du traceur au temps tardif dans les régions corticales décrite dans la MA par Wimberley et al., 2018. Une fixation initiale importante du traceur dans le putamen, avec par la suite une élimination plus rapide du ligand dans cette région par rapport aux régions corticales ayant été suggérée (Marquié et al., 2017b), nous avons également souhaité évaluer quel pourrait être l'impact de cette fenêtre d'acquisition tardive sur la fixation non spécifique dans les noyaux gris centraux.

Nous avons ensuite évalué la fixation du traceur durant ces deux fenêtres temporelles chez des patients présentant une DFTc, dont un était porteur d'une mutation *GRN* garantissant une pathologie sous-jacente de type TDP-43, et chez des patients présentant une APPag.

Nous avons fait l'hypothèse qu'en utilisant une fenêtre d'acquisition plus tardive, qui pourrait être mieux adaptée à l'affinité plus faible du traceur pour les tauopathies non MA, nous pourrions détecter une fixation significative chez une partie des patients atteints de DFTc et chez les patients présentant une APPag, qui est le plus souvent sous-tendue par une pathologie tau (Spinelli et al., 2017).

3.3. Méthodes

3.3.1. Population

Nous avons étudié 16 patients présentant une MA, 7 patients présentant une DFTc, 2 patients présentant une APPag, et 11 sujets contrôles issus du protocole Shatau7/IMATAU.

Critères d'inclusion

Patients MA :

- i) Biomarqueurs protéiques du LCS évocateurs de MA (Innotest Amyloid Tau Index-IATI < 0.8 , calculé selon la formule : $[A\beta 42] \text{ mesurée} / (240 + 1,18 [\text{tau}])$);
- ii) TEP-PiB positif (ICG > 1.45) ;
- iii) CDR ≤ 1 ;

Patients DFTc :

- i) Présentation clinique évocatrice de DFTc selon les critères de consensus (Rascovsky et al., 2011) ;
- ii) Anomalies évocatrices sur l'imagerie métabolique (TEP-FDG ou SPECT) ;
- iii) Biomarqueurs protéiques du LCS non en faveur d'une MA ;
- iv) Imagerie TEP-PiB négative.

Patients APPag :

- i) Présentation clinique évocatrice selon les critères de consensus (Gorno-Tempini et al., 2011) : Elocution laborieuse, avec agrammatisme, associée à au moins un des

signes suivants : atteinte de la compréhension de phrases liée à un trouble syntaxique, avec préservation relative de la compréhension de mots isolés, ou élocution hésitante avec des mots déformés (apraxie de la parole)

- ii) Biomarqueurs protéiques du LCS non en faveur d'une MA ;
- iii) Imagerie TEP-PiB négative.

Groupe contrôle :

- i) Score au Mini-Mental State Examination (MMSE) $\geq 27/30$;
- ii) Evaluation neuropsychologique normale ;
- iii) CDR = 0 ;
- iv) Pas de plainte de mémoire ;
- v) Imagerie TEP-PiB négative.

3.3.2. Examens pratiqués

La procédure était la même que pour les patients inclus dans l'étude décrite dans la partie 1 concernant l'évaluation et le suivi clinique, les examens biologiques, et les examens d'imagerie pratiqués.

3.3.3. Définition des régions d'intérêt

Tenant compte du fait que la topographie de l'éventuelle tauopathie dans des pathologies apparentées à la MA suit une distribution anatomique différente de celle décrite dans la MA, nous avons choisi de considérer les régions d'intérêt suivantes : les sous-régions du lobe frontal (cortex orbito-frontal latéral, pars triangularis, gyrus frontal supérieur), le gyrus temporal inférieur, le lobe pariétal, les noyaux gris centraux (putamen, thalamus, pallidum, segmentés par le logiciel volBrain (<https://volbrain.upv.es>) (Manjon & Coupé, 2016)), et la substance blanche frontale érodée de 2 mm (afin de se mettre un peu à distance du cortex, en choisissant une valeur proche de la résolution de la caméra TEP, sans trop réduire le volume de la région d'intérêt). Ces régions ont été choisies car elles correspondent à celles classiquement impliquées dans les pathologies étudiées : lobes frontaux, notamment dans ses parties inférieure et latérale, et lobes temporaux dans la DFT (Lagarde et al., 2013), et régions frontales inférieures, lobes pariétaux et noyaux gris centraux dans les syndromes cortico-basaux (Bisenius et al., 2016), qui sous-tendent la plupart des aphasies progressives de

type agrammatique, notamment en cas d'apraxie de la parole associée (Leyton et al., 2016). Nous avons également intégré la substance blanche frontale, car une étude a suggéré une fixation du traceur prédominant dans les régions sous-corticales et en particulier dans la substance blanche chez les patients présentant une DFT comportementale (Cho et al., 2018), ce qui pourrait être en lien avec les dépôts de protéine tau dans les oligodendrocytes évoqués plus haut dans certaines tauopathies non MA (Chung et al., 2021).

3.3.4. Méthode de quantification de la fixation du traceur tau

Bien qu'il y ait actuellement un consensus dans les études cliniques pour utiliser le SUVr durant l'intervalle de temps allant de 80 à 100 minutes après l'injection du traceur (Baker et al., 2017 ; Barret et al., 2017 ; Wooten et al., 2017), la question du recours à d'autres intervalles de temps plus tardifs semble pouvoir se poser. La première raison à cela est que certaines études ayant poussé l'analyse un peu au-delà de 100 minutes après l'injection du traceur en comparant le SUVr avec d'autres méthodes à tissu de référence ont suggéré que, même si l'intervalle 80-100 minutes constitue un compromis acceptable, des intervalles de temps plus tardifs semblaient permettre une meilleure concordance entre le SUVr et les méthodes de référence dans les régions où le traceur se fixe fortement, donc où la charge tau est la plus importante (Baker et al., 2017). De plus, dans l'article de Barret et al (2017), qui utilise une fonction d'entrée et explore la cinétique du traceur jusqu'à 210 minutes après l'injection, il est également noté que l'intervalle 80-100 minute conduit à une sous-estimation d'environ 15 à 20% de la charge tau dans les régions où la fixation est la plus forte, et qu'un intervalle un peu plus tardif entre 110 et 130 minutes donne de meilleurs résultats. Cependant, il faut noter que dans cet article, l'analyse détaillée de la cinétique semble en fait s'arrêter à 130 minutes, car il n'y a pas de réelle fonction d'entrée avec mesure des métabolites au-delà de ce délai, et que la valeur de référence est celle du volume de distribution (V_T) à 130 minutes. Il est donc difficile d'évaluer la stabilité du V_T au-delà de ce délai et ainsi de savoir si l'équilibre a été atteint. Même s'il n'est pas explicitement mentionné, les analyses de corrélation semblent montrer que les valeurs de V_T à 210 minutes sont supérieures à celles obtenues à 130 minutes, ce qui suggère que l'équilibre ne semble pas atteint. Dans cette étude, aucune comparaison directe n'a été faite entre le V_T et le SUVr à 210 minutes, ce qui ne permet pas d'exclure que le V_T à 210 minutes puisse être un meilleur *gold standard* que des valeurs plus précoces, ou en tous cas qu'il soit possible d'aller au-delà de 130 minutes pour obtenir de meilleurs résultats, en particulier dans les régions présentant

une fixation élevée du traceur, en se rapprochant d'avantage de l'équilibre. On pourrait argumenter que des temps plus tardifs peuvent conduire à des acquisitions plus bruitées du fait de la décroissance de la radioactivité. Il faut cependant souligner que les valeurs de *Noise equivalent count rate* mesurées à ce délai sont tout à fait compatibles avec une bonne qualité des images TEP, car la fin de la fenêtre temporelle allant de 190 à 210 minutes ne correspond qu'à deux périodes de décroissance du ^{18}F (à titre de comparaison pour un traceur marqué au carbone 11, cela correspond à un délai d'environ 40 min). De plus, pour améliorer le rapport signal/bruit, nous avons injecté des doses se situant autour de 370 MBq en moyenne, ce qui est légèrement supérieur à ce qui est habituellement injecté dans les études se limitant à l'intervalle 80-100 minutes (220-300 MBq).

En plus de ces données, et conformément à ce qu'elles laissaient supposer, une observation préliminaire chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer nous a conduits à poursuivre sur la piste de temps d'acquisition plus tardifs. Nous avons en effet constaté que l'activité radioactive mesurée au temps précoce dans la région de référence (la substance grise du cervelet) diminuait plus rapidement que dans les régions d'intérêt, conduisant à une augmentation progressive du SUV_r, avant une stabilisation à des temps plus tardifs (Wimberley et al., 2018) (Figure 15). Cela est d'ailleurs communément admis, et semble également avoir été constaté avec des ligands de seconde génération, en particulier le MK-6240. Une exception notable pourrait être le PI-2620, qui semble atteindre un équilibre à partir d'environ 40 minutes après injection (Bischof et al., 2021). Cet inconvénient n'est pas sans conséquence, et pourrait notamment perturber l'interprétation des données longitudinales dans les régions riches en protéine tau si des fenêtres temporelles très strictes et reproductibles ne sont pas adoptées (Bischof et al., 2021).

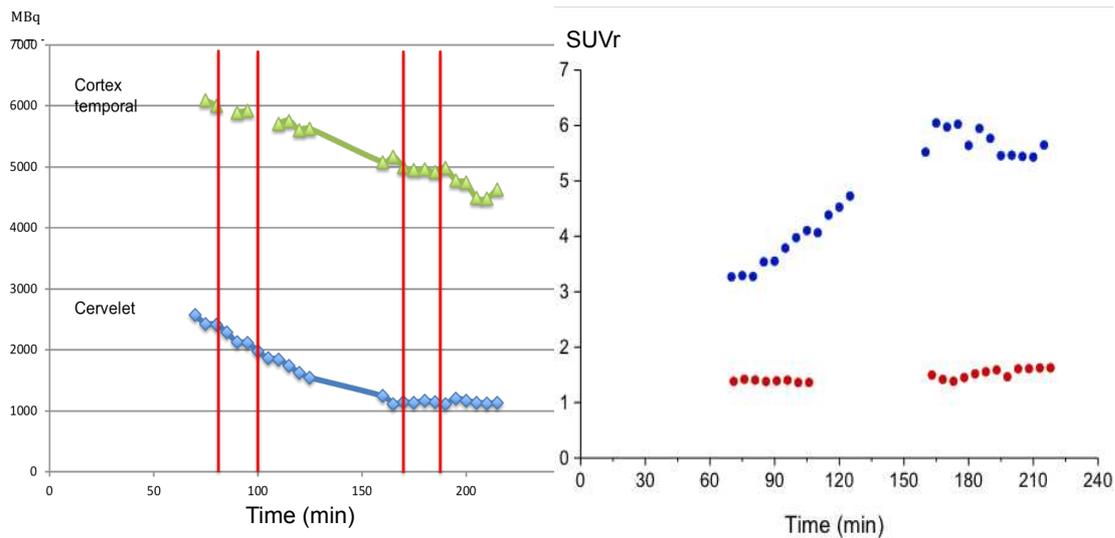


Figure 15. Evolution de la fixation corticale et du SUVR tau au cours du temps. Illustration de la diminution forte de l'activité mesurée dans le cervelet par rapport à une région d'intérêt corticale au temps précoce, et notamment durant l'intervalle 80-100 minutes, avec par la suite une équilibration au temps tardif (à gauche), se traduisant par l'augmentation progressive du SUVR au temps précoce, avant une stabilisation de la courbe bleue, la courbe rouge représentant un sujet contrôle, pour qui le recours à une fenêtre plus tardive ne semble pas avoir de conséquence notable (à droite).

Cet effet était par ailleurs plus prononcé dans les régions où la fixation du ligand était la plus forte au temps précoce (Figure 16).

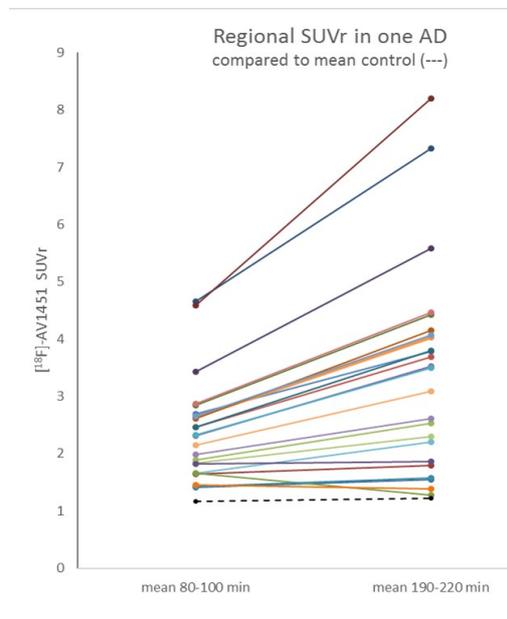


Figure 16. Exemple de l'évolution de la fixation corticale chez un patient MA. Illustration de l'évolution du SUVR entre le temps précoce (80-100 minutes) et le temps tardif (190-210 minutes) dans différentes régions corticales chez un patient présentant une MA par rapport à la moyenne de 5 sujets contrôles (en pointillés). On constate que l'élévation au temps tardif est d'autant plus importante que le SUVR est élevé au temps précoce (d'après Wimberley et al., 2018).

Nous avons donc choisi dans cette étude d'appliquer cette fenêtre d'acquisition tardive en comparaison de celle utilisée habituellement.

3.3.5. Statistiques

Les différences entre les groupes ont été évaluées par un test de Mann-Whitney, et les comparaisons des SUVr entre les fenêtres temporelles précoces et tardives au sein de chaque groupe par des tests non paramétriques pour échantillons appariés (test des signes). Une correction de Bonferroni pour comparaisons multiples a été appliquée.

Le groupe DFTc étant hétérogène quant à la fixation du traceur tau, les sujets ont été analysés individuellement par rapport au groupe témoin en utilisant des z-scores. Les valeurs supérieures à 1.96 (intervalle de confiance de 95%) ont été considérées comme significatives, comme déjà évoqué dans la partie 1.

3.4. Résultats : Article 2

[18F]-AV-1451 tau PET imaging in Alzheimer's disease and suspected non-AD tauopathies using a late acquisition time window. Julien Lagarde, Pauline Olivieri, Fabien Caillé, Philippe Gervais, Jean-Claude Baron, Michel Bottlaender, Marie Sarazin. Publié dans Journal of Neurology (2019).



[¹⁸F]-AV-1451 tau PET imaging in Alzheimer's disease and suspected non-AD tauopathies using a late acquisition time window

Julien Lagarde^{1,2} · Pauline Olivieri¹ · Fabien Caillé² · Philippe Gervais² · Jean-Claude Baron³ · Michel Bottlaender^{2,4} · Marie Sarazin^{1,2}

Received: 7 April 2019 / Revised: 4 September 2019 / Accepted: 6 September 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstract

The utility of tau PET imaging in non-Alzheimer's disease (AD) tauopathies like behavioural frontotemporal dementia (bvFTD), which is mainly underlain by TDP-43 or tau pathology, remains debated. We aim to test the hypothesis that [¹⁸F]-AV-1451 tau PET using later than usual acquisition times, which have previously been shown in AD to allow to get closer to tracer equilibrium between the reference region and high-binding structures, and could be better suited to the lower affinity of this tracer for the straight tau filaments present in non-AD tauopathies, would allow to detect cortical tau pathology in a fraction of bvFTD patients and in patients with non-fluent primary progressive aphasia (nfPPA, most often underlain by tau pathology). Sixteen AD patients, 11 controls, 7 bvFTD patients (including a carrier of a *GRN* mutation leading to TDP-43 pathology) and 2 nfPPA patients were included. We compared SUV_r obtained at the usual early time window for [¹⁸F]-AV-1451 PET acquisition (ET: 80–100 min) to a later acquisition window (LT: 190–210 min) between groups. Compared with ET, [¹⁸F]-AV-1451 LT uptake in AD patients was significantly higher in the temporo-parietal cortex, and lower in subcortical regions. The LT window allowed to detect significantly increased tau binding in the frontal or temporal cortex in 3 bvFTD patients and in the 2 nfPPA patients that was not detectable with ET. The *GRN* mutation carrier showed no significant increase of tracer binding. [¹⁸F]-AV-1451 late acquisition window could allow cortical binding to abnormal tau deposits to be revealed in a subset of bvFTD patients, which may distinguish them from the TDP-43 subtype.

Keywords Frontotemporal dementia · Neurofibrillary tangles · Tau pathology · Tau PET imaging · TDP-43

Abbreviations

AD Alzheimer's disease
bvFTD Behavioural frontotemporal dementia
nfPPA Non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia

PET Positron emission tomography
CDR Clinical dementia rating
GCI Global cortical index
MMSE Mini-mental state examination
PiB Pittsburgh compound B
SUV_r Standard uptake value ratio
ET Early time window
LT Late time window

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00415-019-09530-7>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Marie Sarazin
m.sarazin@ghu-paris.fr

- ¹ Unit of Neurology of Memory and Language, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Centre Hospitalier Sainte Anne, 1 rue Cabanis, 75014 Paris, France
- ² UMR 1023, IMIV, Service Hospitalier Frédéric Joliot, CEA, Inserm, Université Paris Sud, CNRS, Université Paris-Saclay, Orsay, France
- ³ Department of Neurology, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Inserm U894, Université Paris Descartes, Paris, France
- ⁴ UNIACT, Neurospin, CEA, 91191 Gif-sur-Yvette, France

Introduction

In vivo assessment of regional tau protein load is now possible by means of positron emission tomography (PET) imaging [1]. Several tau tracers have been developed. Among them, [¹⁸F]-AV-1451 (also called Flortaucipir) binds selectively to tau lesions composed primarily of paired helical filaments, such as intra and extra neuronal tangles and dystrophic neurites [2, 3]. In Alzheimer's disease (AD), the regional cortical distribution of [¹⁸F]-AV-1451 binding is

congruent with the clinical presentation, and correlates with the Braak stages [4–6]. Sporadic AD patients also show unexpectedly high retention of the tracer in the basal ganglia, which is also present in healthy controls and considered to represent “off-target” tracer uptake [4, 6].

In non-AD tauopathies, however, the utility of tau PET imaging remains a matter of debate. While postmortem studies showed low or absent binding of [¹⁸F]-AV-1451 to tau straight filaments [3, 7], recent publications reported tracer uptake in subcortical structures in corticobasal syndrome [8] and in the precentral gyrus, supplementary motor area and Broca’s area in primary progressive apraxia of speech (PPAS) [9]. Increased tracer binding has also been reported in the temporal and frontal lobes as well as in the basal ganglia in *MAPT* mutation carriers presenting with behavioural frontotemporal degeneration (bvFTD), whose tau lesions are nevertheless quite similar to those found in AD [10, 11]. These observations prompt us to investigate more deeply the potential utility of [¹⁸F]-AV-1451 PET in suspected non-AD tauopathies, especially sporadic bvFTD.

In pathological studies, tau lesions are found in about 40% of bvFTD cases, while TDP-43 lesions represent the majority of the remaining 60%, together with rare forms caused by FUS (Fused-in-Sarcoma) lesions. Two of the three studies using tau PET in sporadic bvFTD published to date are difficult to interpret because the patients studied were considered a homogeneous group, i.e., the neuropathological heterogeneity of the clinical entity was not taken into account, and reported increased tracer uptake restricted to subcortical regions, with no significant cortical binding [12, 13]. A third recent study nevertheless showed elevated frontal or temporal uptake in 2 out of 7 amyloid-negative sporadic bvFTD patients [14].

Based on the work of Barret et al. [15], which provided long kinetics extending up to 210 min, we performed kinetic analysis of [¹⁸F]-AV-1451 time-activity curves and found that in AD, the ratio between high-binding structures and the cerebellum (used as reference region) is more stable at later acquisition times (LT: 190–210 min) than the earlier times (ET: 80–100 min) used so far in all published studies [16].

In the present work, we hypothesize that using later [¹⁸F]-AV-1451 PET acquisition times, which could be better suited to the lower affinity of this tracer for the straight tau filaments present in non-AD tauopathies, would allow to detect tau pathology in a fraction of bvFTD patients and in patients with the non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia (nfPPA), which is most often underlain by tau pathology [17].

We first compared the [¹⁸F]-AV-1451 uptake values measured in the early and late acquisition time windows in 16 early AD patients and 11 age-matched controls, aiming to confirm

the earlier findings from Wimberley et al. To test our main hypothesis, we then assessed tracer uptake with these two time windows in seven bvFTD patients, one of whom carrying a *GRN* mutation guaranteeing TDP-43 underlying pathology, and in two nfPPA patients.

Material and methods

Study design and participants

We included 36 participants from the Shata7-Imatau study (NTC02576821). The Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes Ile-de-France VI) approved the study. All subjects provided written informed consent prior to participation.

Sixteen patients with typical (amnestic) AD were included according to current clinical and pathophysiological criteria, including positive CSF biomarkers and Pittsburgh compound B (PiB)-PET (Global cortical index – GCI > 1.45), as previously described [18], and a Clinical Dementia Rating (CDR) scale ≤ 1.

Seven patients with bvFTD were also included, using the criteria stipulated by the International bvFTD Criteria Consortium [19]. All had characteristic findings on neuroimaging (FDG-PET or SPECT), a cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers profile not suggestive of AD, and negative amyloid imaging assessed by PiB-PET.

Two patients with nfPPA were included according to the consensus criteria [20]. Both had a CSF biomarkers profile not suggestive of AD, and negative PiB-PET.

Healthy elderly controls ($n = 11$) were recruited according to the following criteria: (i) Mini-Mental State Examination (MMSE) score ≥ 27/30 and normal neuropsychological assessment; (ii) CDR = 0; (iii) no history of neurological or psychiatric disorders; and (iv) negative PiB-PET.

Magnetic resonance imaging

Magnetic resonance imaging was performed at the Centre de Neuro-Imagerie de Recherche (CENIR, ICM, Paris) using a 3 T whole-body PRISMA 64-channel system (Siemens). The MRI examination included a three-dimensional (3D) T1-weighted volumetric magnetization-prepared rapid gradient echo (MP-RAGE) sequence (repetition time/echo time/flip angle: 2300 ms/3.43 ms/9°, inversion time = 900 ms, voxel size: 1 × 1 × 1 mm³), which provided a high grey/white matter contrast-to-noise ratio and enabled excellent segmentation and accurate coregistration with the PET images.

[¹¹C]-PiB and [¹⁸F]-AV-1451 PET imaging procedure

Data acquisition

MRI and PET scans were performed within 4 months of each other. All PET examinations were acquired at Service Hospitalier Frédéric Joliot (Orsay, CEA). Amyloid-PET imaging was performed using [¹¹C]-PiB, followed on the same day by Tau-PET imaging using [¹⁸F]-AV-1451. The latter was performed at least 3 h after administration of [¹¹C]-PiB to allow for complete decay of carbon-11 (half-life: 20.4 min). Both PET scans were performed on a High-Resolution Research Tomograph (HRRT; CTI/Siemens Molecular Imaging). A 6-min brain transmission scan using a ¹³⁷Cs point source was performed before each radiopharmaceutical administration to correct emission data for tissue attenuation. Amyloid-PET acquisition was performed from 40 to 60 min after injection of 332.2 ± 69 MBq of [¹¹C]-PiB. For Tau-PET, two acquisition windows were used: 80–100 min and 190–210 min after intravenous administration of 377.5 ± 34.4 MBq of [¹⁸F]-AV-1451. Two bvFTD patients performed only one time window acquisition (patient #4 was unable to undergo the late scanning session; the early acquisition window was missed in patient #5 for technical reasons).

All post-processing image corrections (attenuation, normalization, random and scatter coincidences) were incorporated in an iterative ordinary Poisson ordered-subset expectation maximization (OP-OSEM) algorithm. Partial volume effect (PVE) was corrected by directly modeling the detector spatial resolution properties (i.e. Point Spread Function modeling) in the image reconstruction algorithm [21, 22], allowing improved spatial resolution of the image and thus reduced PVE, without applying a standard partial volume correction technique. Dynamic list mode acquisitions were binned into successive 5-min time frames. The noise equivalent count rates were calculated for each frame of each acquisition for each patient. The mean results for early and late time windows are $18,426 \pm 3895$ and 9801 ± 2136 respectively.

Volume of interest analysis

Parametric images were created using BrainVisa software (<https://brainvisa.info>) [23] by averaging the original 5-min images over 40–60 min after administration of [¹¹C]-PiB, and over 80–100 min and 190–210 min after administration of [¹⁸F]-AV-1451. Standard Uptake Value ratio (SUVr) parametric images were obtained by dividing each voxel by the average value of the cerebellar grey matter region-of-interest eroded 4 mm in order to be at a distance from both the superior part of the vermis, which is a site of off target binding, and the adjacent structures (occipital cortex, CSF). This structure was used as reference region for analysis of

both PET datasets as it is spared from amyloid plaques and tau accumulation in AD [3, 24, 25] and of tau lesions in FTLT-tau [26] and corticobasal denegeration [27] until the very late stages of the disease.

Automated segmentation of grey matter was performed on the 3D T1 MRI images of each subject using the SPM8 software (Institute of Neurology, London, UK; <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). The Automated Anatomic Labeling (AAL) atlas was used to segment 76 cortical volumes of interest (VOI), which were warped in each subject's T1 space and were intersected with the subject's T1 MRI grey matter mask to perform pseudo atrophy correction. These VOIs based on individual MRI scans were then applied onto the subject's PET space for the three separate PET datasets (namely, [¹¹C]-PiB and the two [¹⁸F]-AV1451 acquisition windows) following coregistration using standard mutual information algorithm. The VOIs, defined separately for the left and right hemispheres, were pooled into broader anatomical volumes of interest: we considered three left and right cortical volumes of interest: the frontal (with its inferolateral and superior sub-regions), parietal and temporal lobes. Subcortical nuclei (putamen, pallidum, thalamus) were segmented with the volBrain® online web interface (<https://volbrain.upv.es>) [28]. To quantify tau tracer uptake in the frontal white matter, we eroded the white matter mask (2 mm from the white matter surface) and intersected it with a manually-drawn VOI corresponding to an expansion of frontal cortical parcellation. We chose a 2 mm erosion as it is close to the intrinsic resolution of the HRRT PET camera. This choice was a compromise between being far enough from adjacent structures without reducing too much the volume of the final VOI. We verified that modifying the degree of erosion of the frontal white matter (up to 3 or 4 mm) did not affect our results.

We averaged the left and right SUVr values in each region studied in order to obtain a unique value per cortical (frontal, parietal and temporal lobes) or subcortical (putamen, pallidum, thalamus, frontal white matter) region.

Statistical analysis

Data were analysed using STATISTICA 6 software (Statsoft). Differences between groups were assessed using a Mann–Whitney test, and comparisons of the SUVrs between early and late time windows within each group were assessed using non-parametric tests for paired samples (Sign test). A Bonferroni correction was used for multiple comparisons. As the bvFTD group was heterogeneous regarding tau PET binding, subjects were analyzed individually vs the control group using Z-scores, which are standard deviations (σ). $1.96 \times \sigma$ corresponds to a 95% confidence interval. Z-scores higher than 1.96 were considered significant.

Results

The main demographic, clinical, amyloid imaging and biological data for the control, AD and bvFTD groups, and separately for each bvFTD and nfPPA patient, are summarized in Table 1. There was no significant difference in age, sex ratio and educational level between groups.

Early (ET) versus late time (LT) window regional [¹⁸F]-AV-1451 SUVR in controls and AD patients

On visual inspection, all controls had low tracer binding (Fig. 1a). The SUVR remained stable ($p > 0.05$) between ET and LT in cortical lobes apart from a small increase with LT for the parietal lobe ($p < 0.05$), but decreased significantly in all subcortical nuclei (all $p < 0.003$) (Table 2, Fig. 2).

On visual inspection, all AD patients had high tracer binding, especially in the temporo-parietal cortices (Fig. 1b). Relative to controls, the SUVR values were significantly increased in the AD group in all cortical regions for both ET and LT (all $p < 0.003$), the highest values being observed for the temporal and parietal cortices. In the AD group, the SUVR values increased between ET and LT in all cortical regions, significantly so for the temporal and parietal cortices ($p < 0.003$), while LT values were significantly lower for all the subcortical nuclei (all $p < 0.003$) (Table 2, Fig. 2). Individual comparisons of AD patients with the control group using Z-scores are detailed in supplementary Table 1.

Regional [¹⁸F]-AV-1451 SUVR values in bvFTD and nfPPA patients

On visual inspection, [¹⁸F]-AV-1451 uptake varied greatly from patient to patient, especially at LT in the bvFTD group (Fig. 1). As a group, no significant regional differences from controls were found for either the ET and LT acquisition windows. Considering the known heterogeneity of bvFTD neuropathology, as well as the heterogeneity of visual analyses of tau-PET imaging, we analysed individual SUVR values for each patient expressed as Z-scores (compared with the control group) in each VOI. Individually, no regional cortical tau SUVR value obtained with the ET window was outside the normal range in any bvFTD patient. In contrast, the Z-scores for the LT acquisition window were positive (> 1.96) for the frontal lobe, frontal sub-regions, or temporal lobe in 3 bvFTD patients. Regarding the deep nuclei, the Z-scores were positive (> 1.96) for the putamen in three patients and the pallidum in two, with higher mean SUVR values at LT than at ET (even if the difference was not statistically significant). Finally, the Z-scores for the frontal white matter became positive with LT in the latter 3 patients (Table 2).

The patient who carried a *GRN* mutation showed no significant increase of tau tracer uptake for any VOI with either time window (Table 2, Fig. 1c).

One nfPPA patient had a slightly increased tracer uptake in a subregion of the frontal cortex at ET. Using LT acquisition, both nfPPA patients were clearly positive in the frontal cortex, as well as in the parietal cortex and subcortical structures for patient #2 (Table 2, Fig. 3).

Discussion

Based on a previous report in AD [16], in the present study we assessed whether - as opposed to the usually recommended and standard earlier acquisition window - late acquisition [¹⁸F]-AV-1451 PET combined with individual subject PET data analysis would be more sensitive to detect cortical tau deposits in at least a fraction of bvFTD patients. First, our data in AD confirmed that late acquisition led to an increase in [¹⁸F]-AV-1451 cortical uptake, especially in the temporo-parietal cortex, together with a decrease in tracer uptake in all subcortical regions, the latter being also observed in healthy subjects. Second, in bvFTD the late acquisition window allowed to detect significant tau tracer binding in 3 patients in the frontal or temporal cortex that was missed by the early acquisition window. The same result was obtained in both nfPPA patients included. Furthermore, as expected given the TDP-43 underlying pathology, the carrier of a *GRN* mutation showed no significant increase of tracer binding even using late acquisition data.

One difficulty observed in the numerous publications with [¹⁸F]-AV-1451 PET is the presence of high tracer uptake in subcortical regions (putamen, pallidum, and to a lesser degree thalamus) in both controls and AD patients. The cause of this 'off-target' non-specific uptake, which is independent of amyloid burden, is not totally understood [3, 29]. A recent study in AD patients and controls showed an association between the tracer uptake in the basal ganglia and the age-related iron accumulation [30]. Off-target binding of tau tracer to MAO-B has also been reported, which could complicate the use of the cerebellum as a reference region [31]. Nevertheless, this off-target binding to MAO is still debated for [¹⁸F]-AV-1451, especially in humans [32].

Our data confirm that using a later time window for [¹⁸F]-AV-1451 PET image acquisition leads to increases in tracer binding in affected cortical areas, while at the same time attenuates the off-target uptake in subcortical regions in AD as well as in controls. In favour of this observation, the decrease of the SUVR in the basal ganglia was of the same order of magnitude in AD patients and in controls. On the contrary, the tracer binding increases in the affected cortical areas were clearly more pronounced in AD patients, in agreement with the idea that the LT window could enhance

Table 1 Characteristics of the subjects

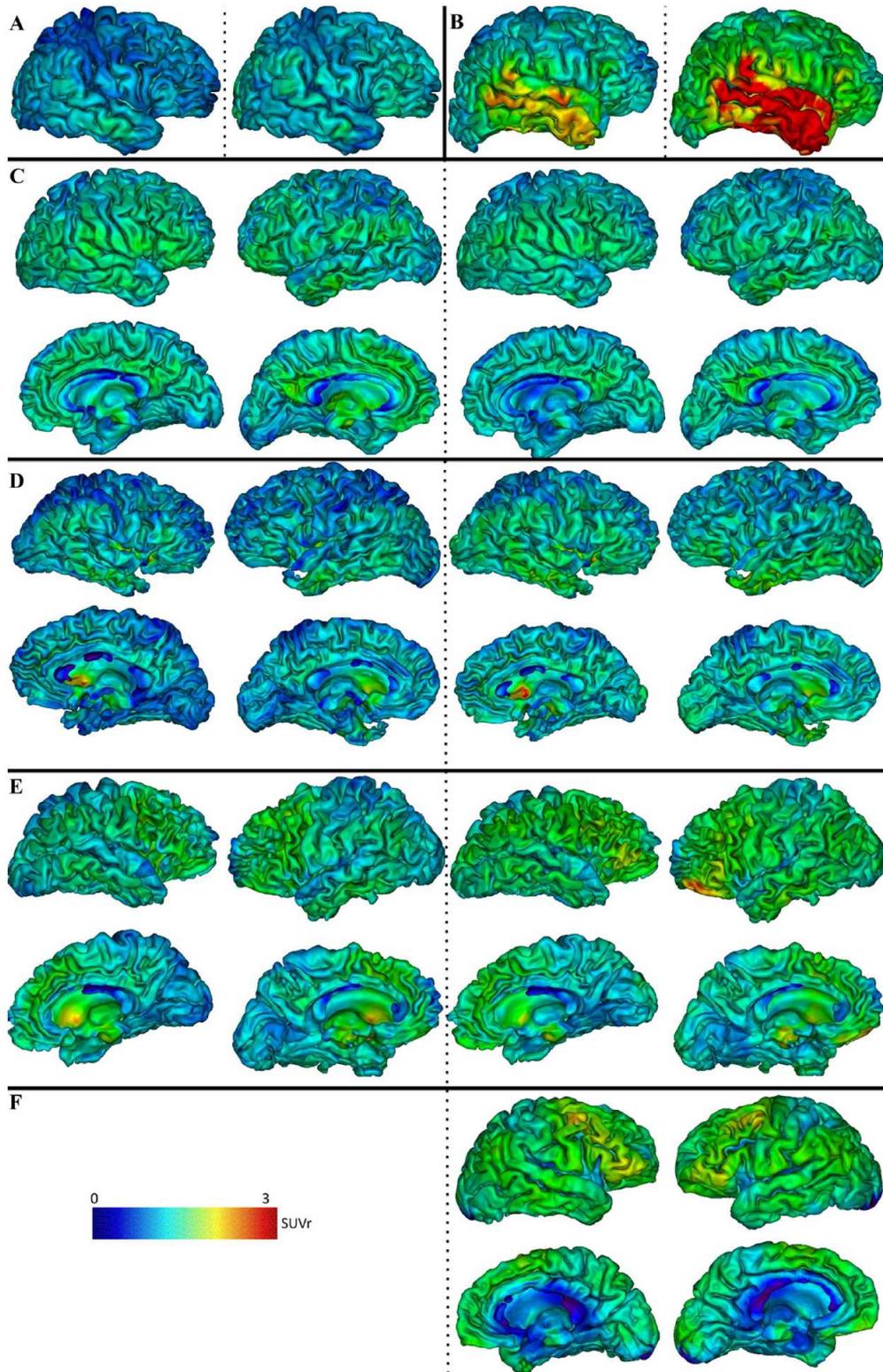
	Controls mean (SD)		AD patients mean (SD)		bvFTD patients (n=7)							nPPA patients (n=2)		
	n=11	n=16	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#1	#2			
Age	68.9 (3.3)	67.7 (7.1)	62	66	73	74	70	69	76	63	69			
Sex	7F/4M	8F/8M	M	M	M	F	F	F	M	F	F			
Education (yrs)	15.2 (3.1)	14.2 (4)	6	11	18	9	9	15	19	17	17			
Disease duration (yrs)	NA	5.4 (4.3)	3	2	4	6	2	2	6	5	4			
MMSE	28.6 (1)	23.9 (3)*	13	23	25	16	10	18	25	28	24			
Neurological examination	Normal	Normal	Normal, no MND	Normal, no MND	Normal, no MND	Normal, no MND	Normal, no MND	Normal, no MND	Normal, no MND	No parkinsonism	Parkinsonism			
CSF ^a										Speech apraxia	Speech apraxia then anarthria			
Tau	NA	573 (176)	443	163	267	433	179	225	555	508	554			
pTau	NA	88 (40)	46	29	38	52	32	26	77	68	78			
AB	NA	461 (154)	976	615	657	1196	691	590	1466	1251	620			
PIB GCI	1.27 (0.1)	2.98 (0.64)*	1.18	1.13	1.42	1.11	Negative ^b	1.18	1.3	1.25	1.4			
PI. PGRN (µg/l)	132.2 (25.8)	114.2 (32.8)	52	107	89	106	80	132	191	134	130			
ApoE	E3/E3 n=9	E3/E3 n=4	E3/E3	E3/E3	E3/E3	E3/E3	E3/E3	E3/E3	E2/E3	E3/E3	E3/E4			
	E4/E4 n=2	E2/E3 n=1												
	E3/E4 n=1	E3/E4 n=9												
FTD mutations NA (c9orf72 or GRN)	NA	NA	c.709-1G>A mutation (intron 7) of the GRN gene	None	None	None	None	None	None	None	None			

Main demographic, clinical, amyloid imaging and biological data for the control and AD groups, and for each bvFTD and nPPA patient
bvFTD behavioural-variant frontotemporal dementia, *AD* Alzheimer's disease, *nPPA* non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia, *SD* standard deviation, *MMSE* mini-mental state examination, *MND* motor neuron disease, *pTau* phosphorylated tau protein, *Ab* amyloid peptide, *PIB-GCI* Pittsburgh compound B global cortical index, *PI. PGRN* plasma programulin, *ApoE* Apolipoprotein E

* *p* < 0.001 relative to controls

^a Values shown are in pg/ml

^b PIB GCI not measurable for technical reasons, but clearly negative on visual inspection



◀Fig. 1 Cortical [¹⁸F]-AV-1451 SUVR in one control subject, one AD patient and four bvFTD patients. Projection of the cortical [¹⁸F]-AV-1451 SUVR on the individual 3D mesh MRI at early (left side of each panel) and late (right side of each panel) acquisition time windows (separated by the dotted line) in one control subject (a), one AD patient (b), bvFTD patient #1 (*GRN* mutation carrier) (c), bvFTD patient #7 (d), bvFTD patient #6 (e) and bvFTD patient #5 (f). Lateral views of the right hemisphere are shown for the control and AD patient. Lateral (top row) and medial (bottom row) views of each hemisphere are shown for the bvFTD patients

the capacity of [¹⁸F]-AV-1451 to identify tau binding. Even if the SUVR at this late acquisition time may somewhat overestimate the total volume of distribution (V_T) as measured by compartmental analysis [15], our results suggest that it could be a sensitive index of tracer binding on tau deposits by increasing the contrast between tau-rich regions and non specific or off target binding regions. Baker et al. (2017) showed that later time periods than the 80–100 min interval provided better agreement between reference standards and SUVRs for ROIs with high tracer binding [33]. Studies using compartmental analysis showed that SUVR at the time periods of 80–100 or 130 min were better correlated to the V_T [15, 34]. Unfortunately, to our knowledge, no direct comparison was made between the V_T at 210 min and SUVR at 210 min.

Beyond applications in AD, this methodological point appears of considerable interest when investigating non-AD tauopathies using [¹⁸F]-AV-1451, because the affinity of this tau tracer for non-AD tau lesions may be lower than that for AD tauopathy [3, 7]. Using ET, not only the quantification of [¹⁸F]-AV-1451 uptake in subcortical structures, including the white matter, could be contaminated by non-tau-related signal, but also detection of cortical tau pathology may be altogether missed [35].

Using the LT acquisition window, significant frontal or temporal lobe tau tracer binding was detected in 3/6 patients (one patient had no LT acquisition), which went undetected in two of them using the ET window. The regional distribution of cortical tau binding was consistent with that of expected pathological lesions in bvFTD. In spite of the small size of our bvFTD group, this proportion is close to that expected on the basis of neuropathological data, namely ~40% of tau pathology in bvFTD. This finding likely reflects tau pathology, as both nfPPA patients also showed increased tracer binding at LT in frontal and parietal regions, which was not found, or at least much less pronounced at ET. Of note, both nfPPA patients had speech apraxia, which has been reported to be a predictor of tau pathology [36]. In order to avoid atypical AD, we used strict inclusion criteria, including negative PiB-PET.

The increased tracer binding in bvFTD and nfPPA patients, especially bvFTD patient #6 and nfPPA patient #2 cannot be attributed to a non-specific effect of disease

severity, as these patients were not the most clinically impaired according to the MMSE score and functional scales. The influence of amyloid burden on tau tracer binding in these non-AD patients is also unlikely as the patients with higher tau tracer retention are not those who have the higher PiB-GCI or the lower CSF A β level.

Only three published articles so far have reported [¹⁸F]-AV-1451 PET imaging in sporadic bvFTD, all using the standard ET acquisition window, two of which showing increased subcortical uptake only, affecting the white matter and basal ganglia [12, 13]. In these two articles, the PET data were presented for the entire group only, i.e., individual subject analysis was not reported. Our results are in accordance with those of the third study published recently [14], even if we obtained binding positivity at LT and not at ET. In other suspected non-AD tauopathies such as the corticobasal syndrome, increased tau tracer uptake, again derived using the ET window, was found in the globus pallidus, subthalamic nucleus, midbrain and dentate nucleus of the cerebellum [8], but the authors' interpretation was uncertain given the possibility of off-target binding in subcortical regions.

To our knowledge, tau PET imaging has not been reported so far in amyloid-negative *GRN* mutation carriers, as the patient described recently in another study had positive PiB-PET [14]. Our finding of normal tracer uptake in all cortical and subcortical VOIs assessed is of interest as it confirms the absence of tau tracer binding in established TDP-43 pathology. Surprisingly, recent studies in semantic dementia, which is mainly—though not always—associated with TDP-43 pathology, found increased tau tracer uptake in anterior temporal areas [37, 38]. This unexpected observation could be explained by some biological or chemical differences in the TDP-43 pathology associated with *GRN* mutation versus sporadic semantic dementia, as the former is related to TDP-43 type A [39] and the latter to TDP-43 type C lesions [17].

Our study has some limitations, especially the small bvFTD sample size and the lack of neuropathological confirmation. So the results should be interpreted with caution. However, the patients reported in our study were included based on strict criteria (see Methods), and within-subject data analysis was carried out. Furthermore, the behavioral disturbances that affect bvFTD patients can make it difficult to obtain exploitable PET results, thus inevitably leading to small samples and missing data. The bvFTD patients were not screened for *MAPT* mutations, which are only looked for in patients younger than 65 years in clinical practice. All our patients, except the *GRN* mutation carrier and an nfPPA patient, were older than 65 at disease onset. In view of these considerations and given the rarity of *MAPT* mutations, the probability that the tau tracer binding found here only reflects the already studied tauopathy associated with *MAPT* mutations is very low. Another limitation relates to the late

Table 2 Detailed tau PET data

	bvFTD patients: mean SUVR (individual Z-scores)																		
	Groups: mean SUVR (SD)							bvFTD patients: mean SUVR (individual Z-scores)											
	Controls n = 11			AD n = 16				bvFTD n = 7			#1 (GRN mutation)				#2			#3	
	ET	LT	ET	LT	ET	LT	ET	LT	ET	LT	ET	LT	ET	LT	ET	LT	ET	LT	
Frontal	1.23 (0.13)	1.32 (0.15)	1.75 (0.57)*	1.95 (0.8)*	1.24 (0.09)	1.31 (0.22)	1.31 (0.61)	1.22 (-0.7)	1.17 (-0.5)	1.17 (-1)	1.19 (-0.3)	1.07 (-1.7)							
Lat OF	1.31 (0.15)	1.53 (0.18)§	-	-	1.34 (0.13)	1.53 (0.29)	1.47 (1.06)	1.37 (-0.9)	1.18 (-0.9)	1.23 (-1.7)	1.32 (0.07)	1.34 (-1.1)							
IF PT	1.28 (0.16)	1.4 (0.2)§	-	-	1.34 (0.12)	1.44 (0.29)	1.41 (0.8)	1.37 (-0.1)	1.28 (0)	1.22 (-0.9)	1.21 (-0.4)	1.15 (-1.3)							
Frontal sup	1.19 (0.13)	1.26 (0.14)	-	-	1.17 (0.1)	1.23 (0.27)	1.2 (0.1)	1.06 (-1.4)	1.14 (-0.4)	1.16 (-0.7)	1.11 (-0.6)	0.91 (-2.5)							
Temporal	1.22 (0.13)	1.22 (0.16)	2.2 (0.9)*	2.65 (1.2)*§	1.21 (0.09)	1.22 (0.18)	1.27 (0.4)	1.24 (0.1)	1.16 (-0.5)	1.12 (-0.6)	1.04 (-1.4)	0.93 (-1.8)							
Inf. Temp	1.28 (0.14)	1.26 (0.14)	2.6 (1.1)*	3.03 (1.27)*§	1.35 (0.13)	1.35 (0.22)	1.33 (0.4)	1.37 (0.8)	1.25 (-0.2)	1.24 (-0.1)	1.18 (-0.7)	1.03 (-1.6)							
Parietal	1.18 (0.14)	1.29 (0.18)§	2 (0.75)*	2.45 (1.1)*§	1.17 (0.08)	1.28 (0.18)	1.24 (0.43)	1.26 (-0.2)	1.26 (0.6)	1.3 (0.05)	1.02 (-1.1)	0.95 (-1.9)							
Putamen	1.61 (0.19)	1.3 (0.17)§	1.82 (0.3)	1.51 (0.19)§	1.94 (0.4)	1.5 (0.58)	1.53 (-0.4)	1.34 (0.2)	1.56 (-0.3)	1.11 (-1.1)	1.69 (0.4)	1.03 (-1.6)							
Thalamus	1.29 (0.15)	1.03 (0.15)§	1.39 (0.2)	1.14 (0.18)§	1.41 (0.15)	1.1 (0.23)	1.54 (1.7)	1.29 (1.7)	1.44 (1)	0.91 (-0.8)	1.15 (-0.9)	0.8 (-1.5)							
Pallidum	1.92 (0.3)	1.52 (0.26)§	2.03 (0.35)	1.6 (0.22)§	2.13 (0.37)	1.81 (0.7)	1.91 (-0.03)	1.52 (0)	1.95 (0.1)	1.28 (-0.9)	1.72 (-0.7)	1.09 (-1.7)							
Frontal white matter	1.36 (0.19)	1.24 (0.19)	1.64 (0.3)	1.56 (0.3)*	1.57 (0.11)	1.46 (0.23)	1.6 (1.26)	1.41 (0.9)	1.48 (0.6)	1.38 (0.7)	1.43 (0.4)	1.06 (-0.9)							

	nMPPA patients: mean SUVR (individual Z-scores)																		
	bvFTD patients: mean SUVR (individual Z-scores)							nMPPA patients: mean SUVR (individual Z-scores)											
	#4			#5				#6			#7				#8			#9	
	ET	LT	ET	LT	ET	LT	ET	LT	ET	LT	ET	LT	ET	LT	ET	LT	ET	LT	
Frontal	1.3 (0.5)	NA	NA	1.62 (2)	1.36 (1)	1.55 (1.5)	1.13 (-0.8)	1.26 (-0.4)	1.3 (0.5)	1.57 (1.7)	1.24 (0.1)	1.65 (2.2)							
Lat OF	1.38 (0.5)	NA	NA	1.83 (1.7)	1.48 (1.1)	1.96 (2.4)	1.2 (-0.7)	1.46 (-0.4)	1.67 (2.4)	2.47 (5.2)	1.28 (-0.2)	1.78 (1.4)							
IF PT	1.47 (1.2)	NA	NA	1.81 (2)	1.46 (1.1)	1.81 (2)	1.23 (-0.3)	1.31 (-0.4)	1.42 (0.9)	1.69 (1.5)	1.27 (-0.1)	1.76 (1.8)							
Frontal sup	1.18 (-0.1)	NA	NA	1.66 (2.9)	1.34 (1.2)	1.43 (1.2)	1.04 (-1.2)	1.15 (-0.8)	1.17 (-0.4)	1.21 (-0.2)	1.26 (0.5)	1.67 (2.9)							
Temporal	1.25 (0.2)	NA	NA	1.29 (0.4)	1.25 (0.2)	1.32 (0.6)	1.29 (0.5)	1.44 (1.4)	1.26 (0.3)	1.31 (0.6)	1.19 (-0.2)	1.43 (1.3)							
Inf. Temp	1.39 (0.8)	NA	NA	1.32 (0.4)	1.41 (0.9)	1.43 (1.2)	1.55 (1.9)	1.68 (3)	1.2 (-0.5)	1.27 (0.1)	1.25 (-0.2)	1.45 (1.4)							
Parietal	1.1 (-0.2)	NA	NA	1.43 (0.8)	1.21 (0.2)	1.44 (0.8)	1.15 (-0.2)	1.27 (-0.1)	1.21 (0.2)	1.38 (0.5)	1.19 (0.1)	1.64 (1.96)							
Putamen	2.2 (3.1)	NA	NA	1.26 (-0.2)	2.05 (2.3)	1.66 (2.1)	2.57 (5)	2.59 (7.6)	1.38 (-1.2)	0.95 (-2)	1.67 (0.3)	1.7 (2.3)							
Thalamus	1.37 (0.5)	NA	NA	0.98 (-0.3)	1.56 (1.8)	1.25 (1.5)	1.4 (0.7)	1.36 (2.2)	1.04 (-1.7)	0.85 (-1.2)	1.39 (0.7)	1.51 (3.2)							
Pallidum	2.06 (0.5)	NA	NA	1.68 (0.6)	2.5 (1.9)	2.4 (3.4)	2.66 (2.5)	2.9 (5.3)	1.46 (-1.5)	1 (-2)	1.9 (-0.1)	2.06 (2.1)							
Frontal white matter	1.69 (1.7)	NA	NA	1.53 (1.5)	1.71 (1.8)	1.72 (2.5)	1.5 (0.7)	1.64 (2.1)	1.11 (-1.3)	0.95 (-1.5)	1.46 (0.5)	1.92 (3.6)							

Tau PET SUVR (standardized uptake value ratio): mean (standard deviation) in control, AD and bvFTD groups, and mean SUVR (individual Z-scores) in bvFTD and nMPPA patients. Significant differences with controls (95% confidence level) are indicated by bold

AD Alzheimer's disease, bvFTD behavioural variant of frontotemporal dementia, nMPPA non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia, ET early time window, LT late time window, Lat OF lateral orbitofrontal cortex, IF PT inferior frontal cortex pars triangularis, Frontal sup superior frontal cortex, Inf. Temp. inferior temporal cortex, NA missing data

* $p < 0.003$ vs controls (Bonferroni correction for fourteen tests)

§ $p < 0.005$ in the comparison between ET and LT (Bonferroni correction for nine tests)

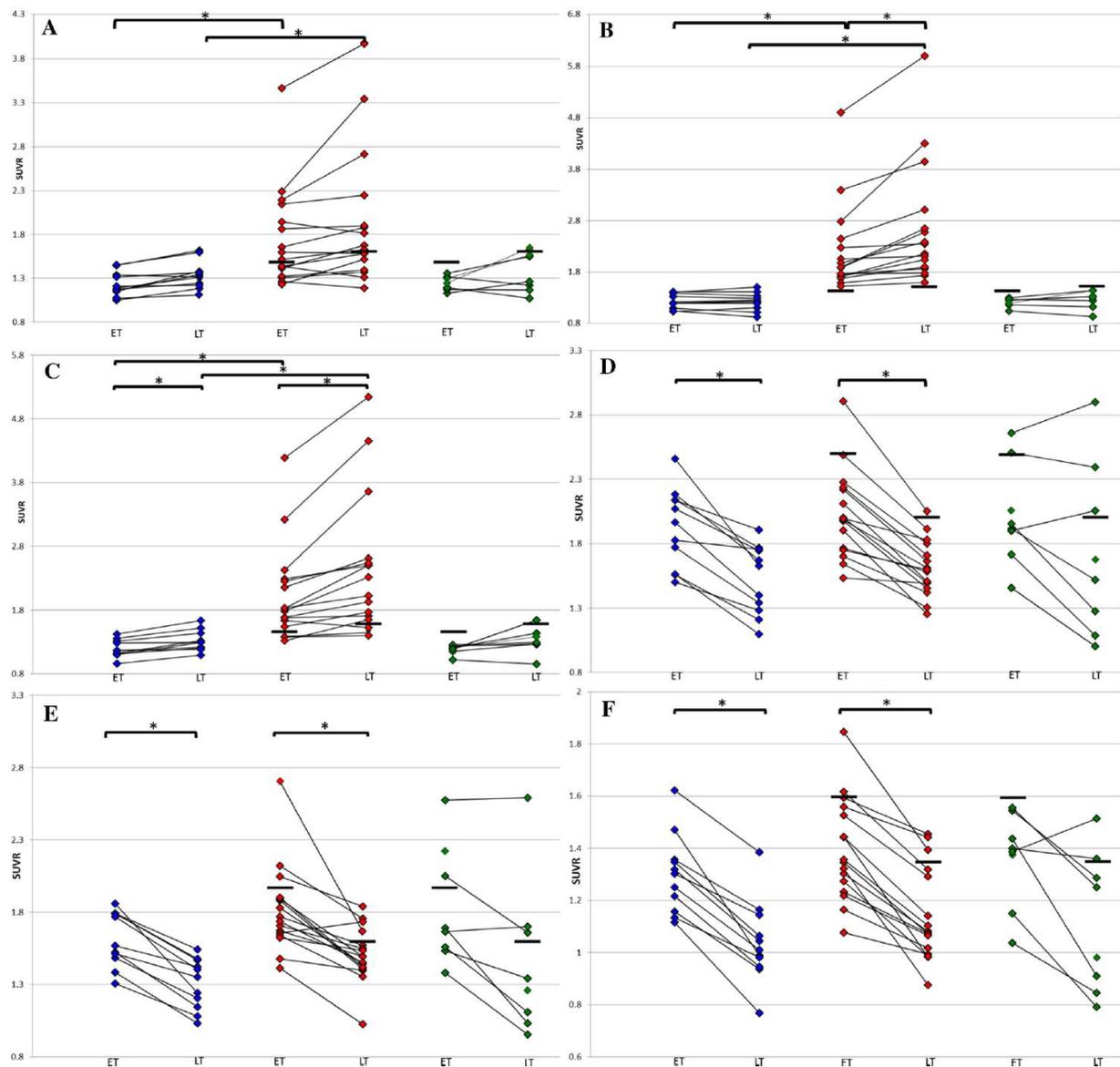


Fig. 2 SUVr in healthy controls, AD patients and bvFTD/nfPPA patients at the early and late acquisition time windows. Scatter plot showing [^{18}F]-AV-1451 standard uptake value ratios (SUVr) obtained in healthy controls (blue diamonds), AD patients (red diamonds) and bvFTD/nfPPA patients (green diamonds), at both the early and late acquisition time windows (ET and LT, respectively) for the frontal (a), temporal (b) and parietal (c), as well as for the pallidum (d),

putamen (e) and thalamus (f) volumes of interest. Horizontal black lines represent the 95% upper confidence limit (i.e., $Z\text{-score}=1.96$) derived from healthy controls (see Methods). $*p < 0.003$ for the comparisons between AD patients and controls, and between SUVr values obtained with the early and late acquisition time windows in each patient group. AD Alzheimer's disease, SUVr standardized uptake value ratio

acquisition time window images, which may be affected by the inevitably higher noise resulting from radioactive decay [16]. However this limitation can be compensated for by longer time frame acquisitions, and other time windows situated between the two considered here could be tested.

Conclusion

Despite these caveats, our results suggest that the [^{18}F]-AV-1451 late acquisition window is of potential interest to identify the tauopathy present in a subset of bvFTD patients, and in turn to distinguish this subgroup from TDP-43-related bvFTD. Another distinct advantage of the late

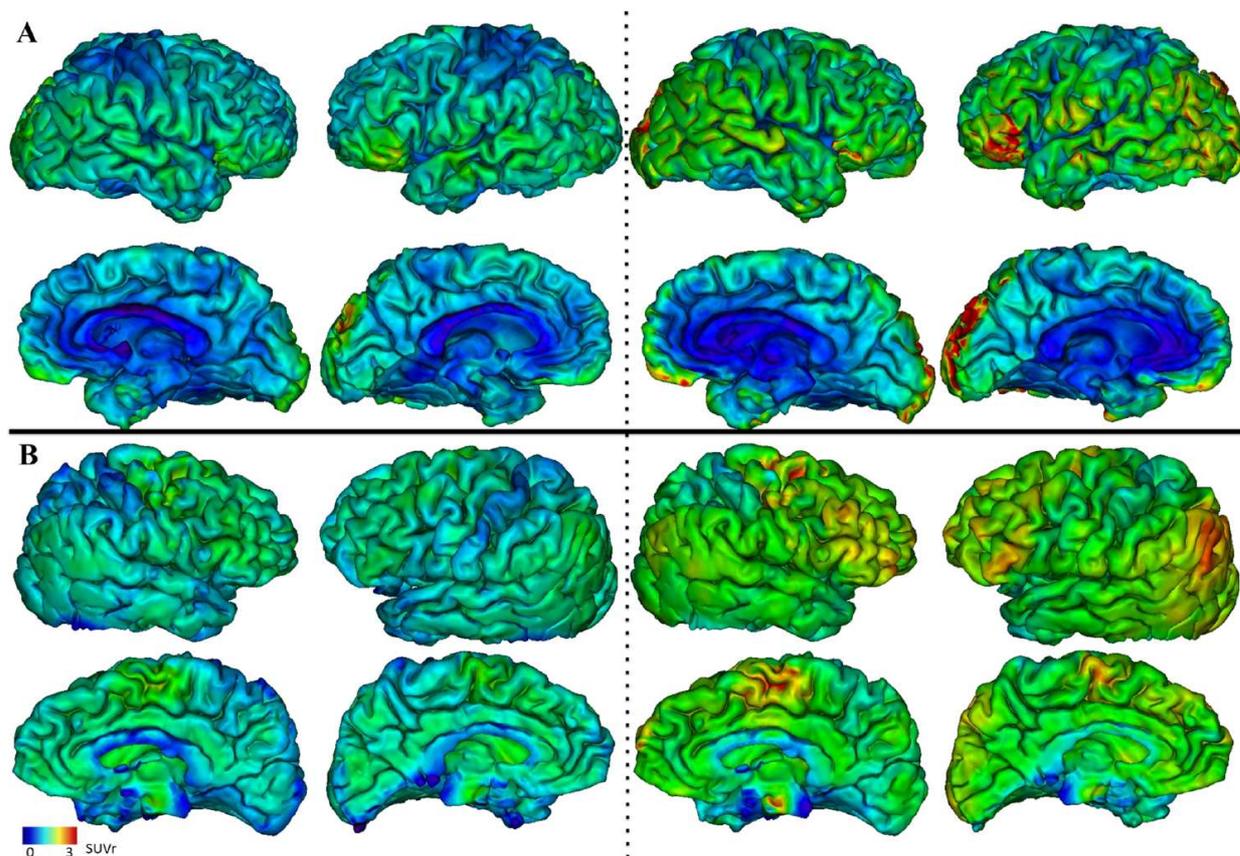


Fig. 3 Cortical [^{18}F]-AV-1451 SUVR in the two nPPA patients. Projection of the cortical [^{18}F]-AV-1451 SUVR on the individual 3D mesh MRI at early (left side of each panel) and late (right side of

each panel) acquisition time windows (separated by the dotted line) in nPPA patient #1 (**a**) and nPPA patient #2 (**b**). Lateral (top row) and medial (bottom row) views of each hemisphere are shown

acquisition images is the marked decrease in subcortical ‘off-target’ binding. These promising observations will need to be confirmed in a larger cohort.

Acknowledgements The authors are grateful to the chemical/radiopharmaceutical and nursing staff of the Service Hospitalier Frederic Joliot for the synthesis of [^{11}C]-PIB and [^{18}F]-AV-1451 and patient management, respectively, the staff of the Centre de Neuroimagerie de Recherche (CENIR), Salpêtrière Hospital, for patient management during MRI acquisition.

We are also indebted to AVID Radiopharmaceuticals, Inc., for their support in supplying the AV-1451 precursor and chemistry production advice.

Funding This study was funded by the French Ministry of Health grant (PHRC-2013-0919), CEA, Fondation pour la recherche sur Alzheimer, Institut de recherche internationale Servier, France-Alzheimer.

Compliance with ethical approval

Conflicts of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL et al (2015) Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol* 14:114–124
2. Chien DT, Bahri S, Szardenings AK et al (2013) Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [^{18}F]-T807. *J Alzheimers Dis* 34:457–468
3. Marquié M, Normandin MD, Vanderburg CR et al (2015) Validating novel tau positron emission tomography tracer [^{18}F]-AV-1451 (T807) on postmortem brain tissue. *Ann Neurol* 78:787–800

4. Schöll M, Lockhart SN, Schonhaut DR et al (2016) PET imaging of tau deposition in the aging human brain. *Neuron* 89:971–982
5. Schwarz AJ, Yu P, Miller BB et al (2016) Regional profiles of the candidate tau PET ligand 18F-AV-1451 recapitulate key features of Braak histopathological stages. *Brain* 139:1539–1550
6. Marquié M, Siao Tick Chong M, Antón-Fernández A et al (2017) [F-18]-AV-1451 binding correlates with postmortem neurofibrillary tangle Braak staging. *Acta Neuropathol* 134:619–628
7. Lowe VJ, Curran G, Fang P et al (2016) An autoradiographic evaluation of AV-1451 Tau PET in dementia. *Acta Neuropathol Commun* 4:58
8. Cho H, Baek MS, Choi JY et al (2017) 18F-AV-1451 binds to motor-related subcortical gray and white matter in corticobasal syndrome. *Neurology* 89:1170–1178
9. Utianski RL, Whitwell JL, Schwarz CG et al (2018) Tau-PET imaging with [18F]AV-1451 in primary progressive apraxia of speech. *Cortex* 99:358–374
10. Smith R, Puschmann A, Schöll M et al (2016) 18F-AV-1451 tau PET imaging correlates strongly with tau neuropathology in MAPT mutation carriers. *Brain* 139:2372–2379
11. Spina S, Schonhaut DR, Boeve BF et al (2017) Frontotemporal dementia with the V337M MAPT mutation: Tau-PET and pathology correlations. *Neurology* 88:758–766
12. Cho H, Seo SW, Choi JY et al (2018) Predominant subcortical accumulation of 18F-flortaucipir binding in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurobiol Aging* 66:112–121
13. Son HJ, Oh JS, Roh JH et al (2019) Differences in gray and white matter 18F-THK5351 uptake between behavioral-variant frontotemporal dementia and other dementias. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:357–366
14. Tsai RM, Bejanin A, Lesman-Segev O et al (2019) 18F-flortaucipir (AV-1451) tau PET in frontotemporal dementia syndromes. *Alzheimers Res Ther* 11:13
15. Barret O, Alagille D, Sanabria S et al (2017) Kinetic Modeling of the Tau PET Tracer 18F-AV-1451 in Human Healthy Volunteers and Alzheimer Disease Subjects. *J Nucl Med* 58:1124–1131
16. Wimberley C, Lagarde J, Olivieri P et al (2018) Optimal time window for [¹⁸F]-AV-1451 binding quantification in AD using SUVr [abstract]. In: 12th Human Amyloid Imaging, Miami January 17–19 2018, p101.
17. Spinelli EG, Mandelli ML, Miller ZA et al (2017) Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Ann Neurol* 81:430–443
18. Hamelin L, Lagarde J, Dorothée G et al (2016) Early and protective microglial activation in Alzheimer’s disease: a prospective study using 18F-DPA-714 PET imaging. *Brain* 139:1252–1264
19. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D et al (2011) Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 134:2456–2477
20. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S et al (2011) Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 76:1006–1014
21. Sureau FC, Reader AJ, Comtat C et al (2008) Impact of image-space resolution modeling for studies with the high-resolution research tomograph. *J Nucl Med* 49:1000–1008
22. Varrone A, Sjöholm N, Eriksson L et al (2009) Advancement in PET quantification using 3D-OP-OSEM point spread function reconstruction with the HRRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36:1639–1650
23. Mangin JF, Rivière D, Cachia A et al (2004) A framework to study the cortical folding patterns. *Neuroimage* 23(Suppl 1):S129–S138
24. Joachim CL, Morris JH, Selkoe DJ (1989) Diffuse senile plaques occur commonly in the cerebellum in Alzheimer’s disease. *Am J Pathol* 135:309–319
25. de Souza LC, Corlier F, Habert M-O et al (2011) Similar amyloid- β burden in posterior cortical atrophy and Alzheimer’s disease. *Brain* 134:2036–2043
26. Irwin DJ, Brettschneider J, McMillan CT et al (2016) Deep clinical and neuropathological phenotyping of Pick disease. *Ann Neurol* 79:272–287
27. Forman MS, Zhukareva V, Bergeron C et al (2002) Signature tau neuropathology in gray and white matter of corticobasal degeneration. *Am J Pathol* 160:2045–2053
28. Manjón JV, Coupé P (2016) volBrain: an online MRI brain volumetry system. *Front Neuroinform* 10:30
29. Marquié M, Verwer EE, Meltzer AC et al (2017) Lessons learned about [F-18]-AV-1451 off-target binding from an autopsy-confirmed Parkinson’s case. *Acta Neuropathol Commun* 5:75
30. Choi JY, Cho H, Ahn SJ et al (2018) Off-target 18F-AV-1451 binding in the basal ganglia correlates with age-related iron accumulation. *J Nucl Med* 59:117–120
31. Drake LR, Pham JM, Desmond TJ et al (2019) Identification of AV-1451 as a weak, nonselective inhibitor of monoamine oxidase. *ACS Chem Neurosci* 10:3839–3846
32. Hansen AK, Brooks DJ, Borghammer P (2018) MAO-B inhibitors do not block in vivo flortaucipir ([¹⁸F]-AV-1451) binding. *Mol Imaging Biol* 20:356–360
33. Baker SL, Lockhart SN, Price JC et al (2017) Reference tissue-based kinetic evaluation of 18F-AV-1451 for tau imaging. *J Nucl Med* 58:332–338
34. Wooten DW, Guehl NJ, Verwer EE et al (2017) Pharmacokinetic evaluation of the tau PET radiotracer 18F-T807 (18F-AV-1451) in human subjects. *J Nucl Med* 58:484–491
35. Schonhaut DR, McMillan CT, Spina S et al (2017) 18 F-flortaucipir tau positron emission tomography distinguishes established progressive supranuclear palsy from controls and Parkinson disease: a multicenter study. *Ann Neurol* 82:622–634
36. Harris JM, Gall C, Thompson JC et al (2013) Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology* 81:1832–1839
37. Bevan-Jones WR, Cope TE, Jones PS et al (2018) [18F]AV-1451 binding in vivo mirrors the expected distribution of TDP-43 pathology in the semantic variant of primary progressive aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89:1032–1037
38. Makaretz SJ, Quimby M, Collins J et al (2018) Flortaucipir tau PET imaging in semantic variant primary progressive aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89:1024–1031
39. Lanata SC, Miller BL (2016) The behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) syndrome in psychiatry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87:501–511

3.5. Analyses complémentaires non publiées

3.5.1. Données supplémentaires chez les patients DFT

L'analyse de 6 patients supplémentaires présentant une DFT (3 de forme comportementale, dont un porteur d'une mutation *MAPT* et 3 de forme sémantique), avec une imagerie amyloïde négative, qui n'étaient pas inclus dans l'article a montré, chez un des patients présentant une forme comportementale, une légère augmentation de la fixation du traceur dans les régions temporale et frontale droites visible tant au temps précoce qu'au temps d'acquisition tardif. Le patient porteur d'une mutation *MAPT* n'a pas montré d'élévation significative de la fixation du traceur, tant au temps précoce qu'au temps tardif, y compris dans la substance blanche.

Les patients présentant une variante sémantique de DFT étaient définis selon les critères suivants :

- Aphasie progressive de type asémantique (Gorno-Tempini et al., 2011)
- Profil d'atrophie (IRM) et/ou d'hypométabolisme (TEP-FDG) et/ou d'hypoperfusion (SPECT) compatible avec le diagnostic de DFT avec une atteinte temporale prédominante
- Profil des marqueurs biologiques du LCS non évocateur de MA (IATI > 0.8)

L'étude de ces patients a montré une absence de fixation spécifique du traceur, tant au temps précoce qu'au temps tardif chez l'un d'entre eux, et une fixation augmentée dans le lobe temporal gauche ou dans les 2 lobes temporaux, visible dès le temps d'acquisition précoce, et persistant au temps tardif sans paraître cependant significativement amplifiée ou étendue chez les 2 autres (figure 17).

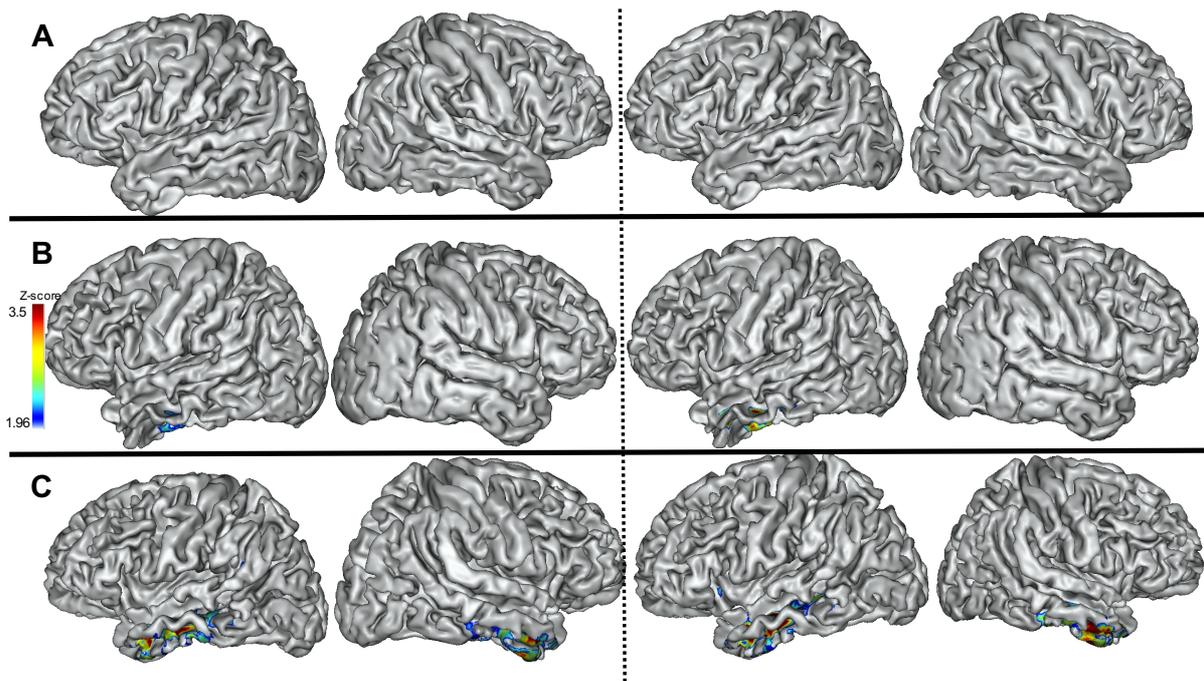


Figure 17. TEP tau dans la DFT de type sémantique. Représentation de la fixation du traceur tau sous forme de Z-scores (les valeurs apparaissant en couleur sont supérieures au seuil de 1.96) chez les 3 patients présentant une DFT de type sémantique. On constate l'absence de fixation significative aux temps précoce (à gauche des pointillés) et tardif (à droite des pointillés) chez le patient A, et une élévation de la fixation limitée au lobe temporal gauche chez le patient B et aux 2 lobes temporaux chez le patient C, présente dès le temps précoce et n'augmentant pas particulièrement au temps tardif.

3.5.2. Données supplémentaires chez les PSP/DCB

Les patients présentant une PSP de type Richardson probable étaient définis selon les critères suivants :

- Instabilité posturale causant des chutes répétées, paralysie supranucléaire dans les mouvements verticaux du regard ou ralentissement des saccades verticales (Litvan et al., 1996 ; Höglinger et al., 2017).
- Profil des marqueurs biologiques du LCS non évocateur de MA (IATI > 0.8)

L'analyse de 6 patients PSP/DCB supplémentaires (3 syndromes de Richardson et 3 APP agrammatiques dont une a évolué vers un syndrome de type PSP), dont un avait une imagerie amyloïde positive, montre, au niveau cortical, une élévation de la fixation du traceur au temps d'acquisition tardif dans une zone très circonscrite de la région prémotrice gauche chez un patient présentant un APPag. Chez 2 patients présentant un syndrome de Richardson et chez celui présentant une APP agrammatique ayant évolué vers un syndrome de type PSP, on note

une fixation mésencéphalique et pallidale apparaissant ou augmentant nettement au temps tardif par rapport au temps précoce, avec une extension au cortex frontal médial chez un patient (figure 18).

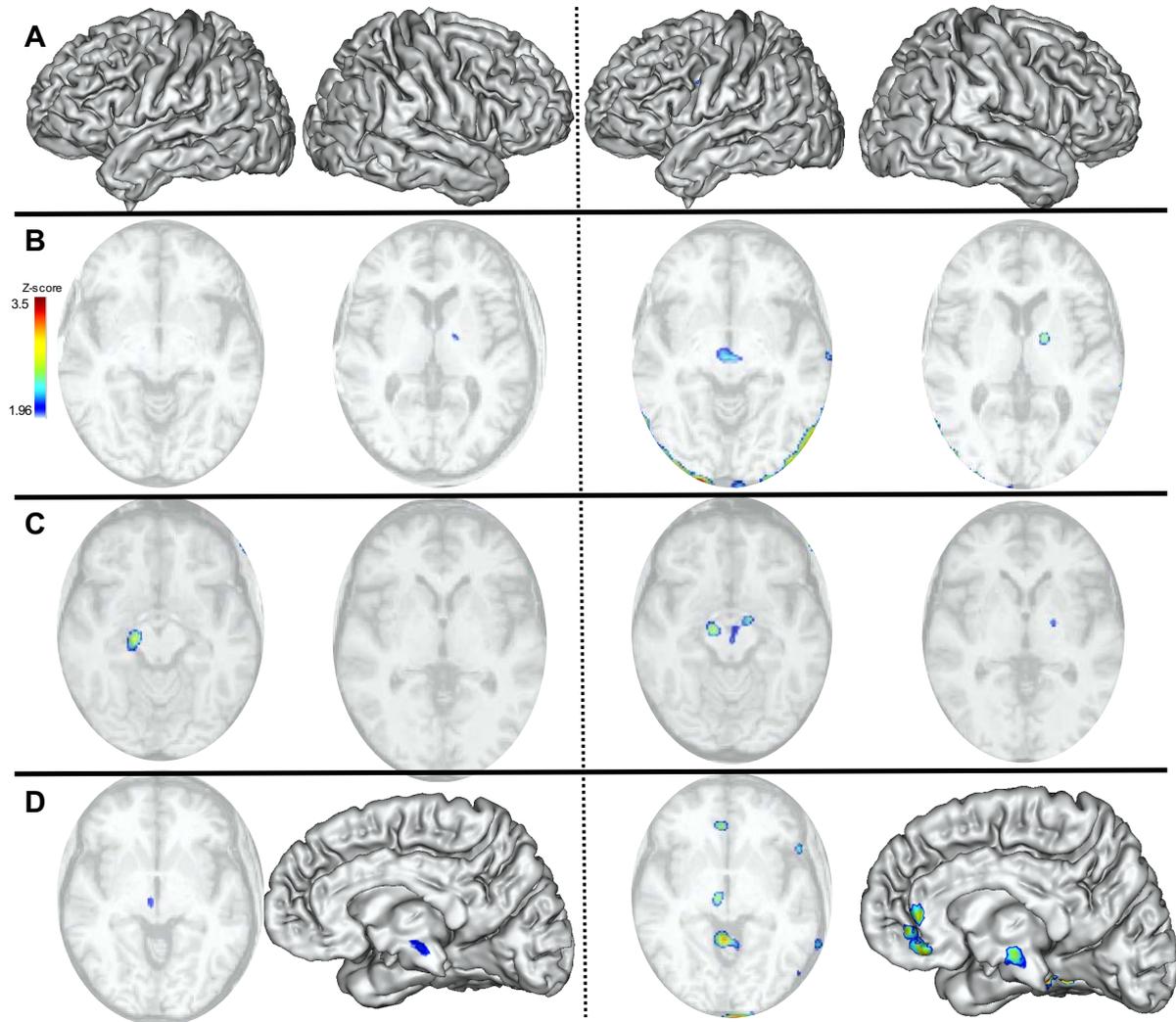


Figure 18. TEP tau chez les PSP/DCB. Représentation de la fixation du traceur tau sous forme de Z-scores (les valeurs apparaissant en couleur sont supérieures au seuil de 1.96) chez 2 patients présentant une APP agrammatique (A et B), dont un a évolué vers un syndrome de type PSP (B) et 2 patients présentant un syndrome de Richardson (C et D). On constate l'apparition au temps tardif (à droite des pointillés) d'une fixation limitée du traceur dans le cortex prémoteur gauche chez le patient A, et une amplification de la fixation mésencéphalique et pallidale au temps tardif par rapport au temps précoce (à gauche des pointillés) chez les patients présentant une PSP.

La représentation en Z-score (non présentée dans l'article) permet de mettre en relief le profil de fixation spécifique au temps tardif chez les 2 patients présentant une APP agrammatique inclus dans l'article, avec une fixation prédominant nettement dans la région frontale inférieure gauche chez un des patients, et s'étendant au cortex pariétal, ainsi qu'à l'aire motrice supplémentaire et au cortex prémoteur chez l'autre, dont les symptômes avaient évolué vers un tableau caractéristique de DCB, après une APP agrammatique inaugurale (figure 19).

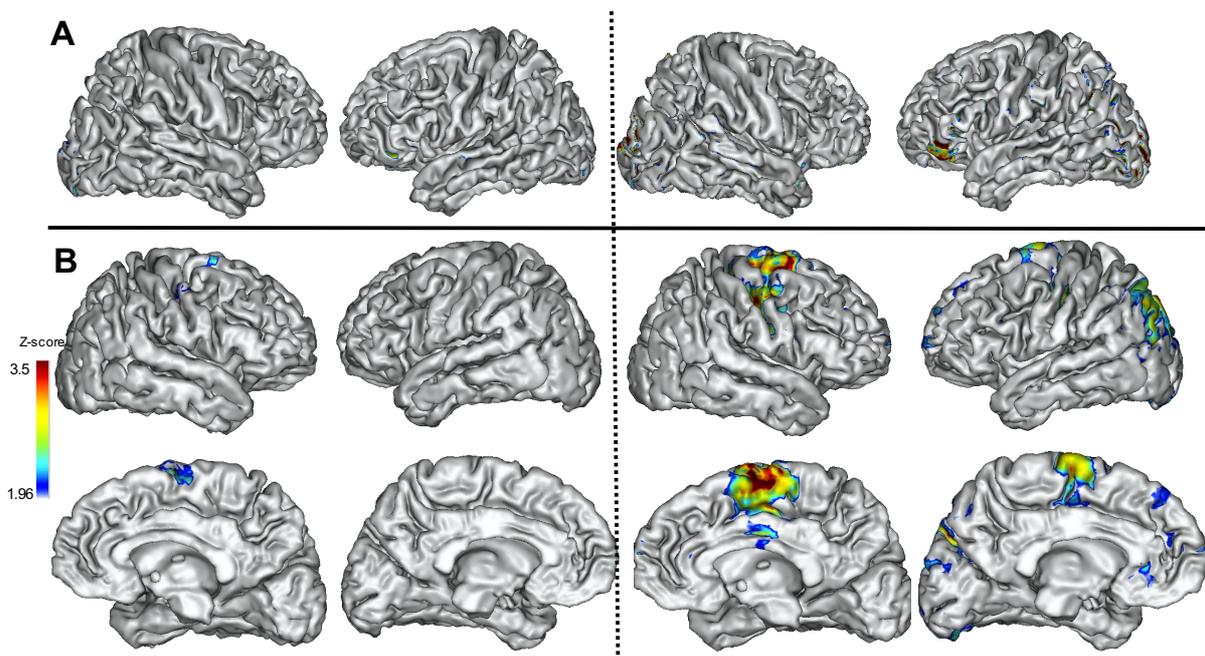


Figure 19. TEP tau dans l'APP agrammatique. Représentation en Z-score de la fixation du traceur tau sous forme de Z-scores (les valeurs apparaissant en couleur sont supérieures au seuil de 1.96) chez les 2 patients présentant une APP agrammatique inclus dans l'article, dont un a évolué vers un syndrome de type DCB (B).

3.5.3. Analyse au temps d'acquisition tardif chez les SNAP amnésiques

Les résultats retrouvés au temps précoce sont confirmés au temps tardif dans le cortex entorhinal et dans l'amygdale chez les patients présentant un syndrome amnésique de type hippocampique suspects de PART. On note au temps tardif des valeurs dépassant le seuil dans l'amygdale chez 3 sujets supplémentaires par rapport à ce qui était constaté au temps précoce. L'analyse sur cerveau entier montre que la fenêtre d'acquisition tardive peut soit révéler, soit amplifier une fixation du ligand limitée aux régions temporales internes chez certains de ces patients amnésiques ne présentant pas une MA (figure 20).

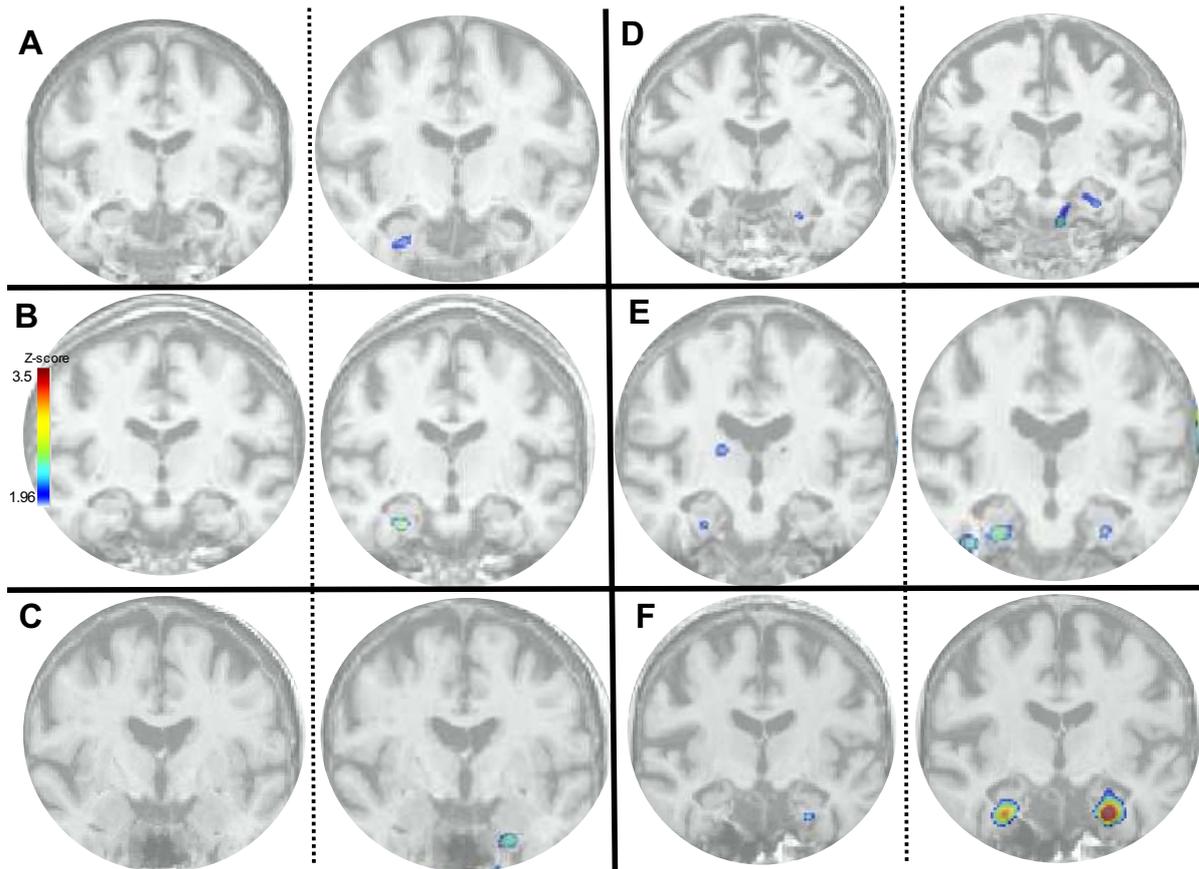


Figure 20. TEP tau chez les patients SNAP amnésiques. Représentation de la fixation du traceur tau sous forme de Z-scores (les valeurs apparaissant en couleur sont supérieures au seuil de 1.96) chez des patients présentant un syndrome amnésique progressif non lié à une MA. Le temps d'acquisition tardif (à droite des pointillés) peut faire apparaître une fixation non visible au temps précoce (à gauche des pointillés) dans les régions temporales internes, ou amplifier une fixation déjà visible au temps précoce.

3.5.4. Effet de la fenêtre d'acquisition tardive sur la fixation corticale et dans les noyaux gris centraux

Afin de renforcer les résultats rapportés dans l'article pour les patients MA et pour les sujets contrôles, nous avons analysé l'ensemble des sujets inclus dans le protocole Shata7/IMATAU pour lesquels nous disposons des données TEP tau aux 2 fenêtres d'acquisition. Lorsqu'on considère les régions corticales, on constate bien, comme rapporté précédemment, une augmentation de la fixation au temps tardif chez les patients MA, qui semble d'autant plus importante que le SUVr initial est élevé. On note dans tous les autres groupes une globale stabilité des valeurs, qui tendent à augmenter très légèrement, mais sans commune mesure avec ce que l'on constate chez les patients MA (figure 21).

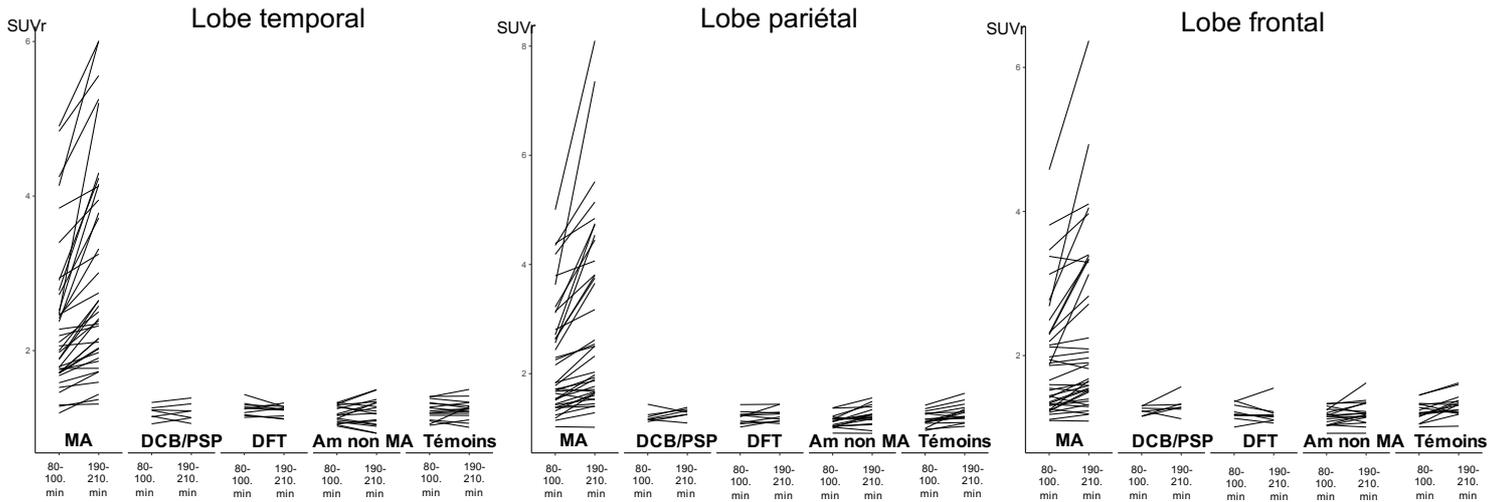


Figure 21. *SUVR tau dans les régions corticale chez l'ensemble des sujets étudiés. Données individuelles du SUVR tau dans les régions corticales temporales, pariétales et frontales aux temps précoce (80-100 min) et tardif (190-210 min) pour chaque sous-groupe de sujets : maladie d'Alzheimer (MA), dégénérescence corticobasale/paralysie supranucléaire progressive (DCB/PSP), dégénérescence frontotemporale (DFT), amnésie non MA (Am non MA) et sujets témoins.*

Lorsqu'on s'intéresse à la fixation dans les noyaux gris centraux, on constate dans tous les groupes, y compris chez les contrôles, en dehors de rares exceptions, une diminution nette des SUVR au temps d'acquisition tardif, tant dans le noyau caudé que dans le thalamus, le putamen ou le pallidum. Cette constatation est également faite chez les patients du groupe DCB/PSP, bien qu'on puisse imaginer qu'il y ait une part de fixation spécifique dans ces régions chez ces patients (figure 22).

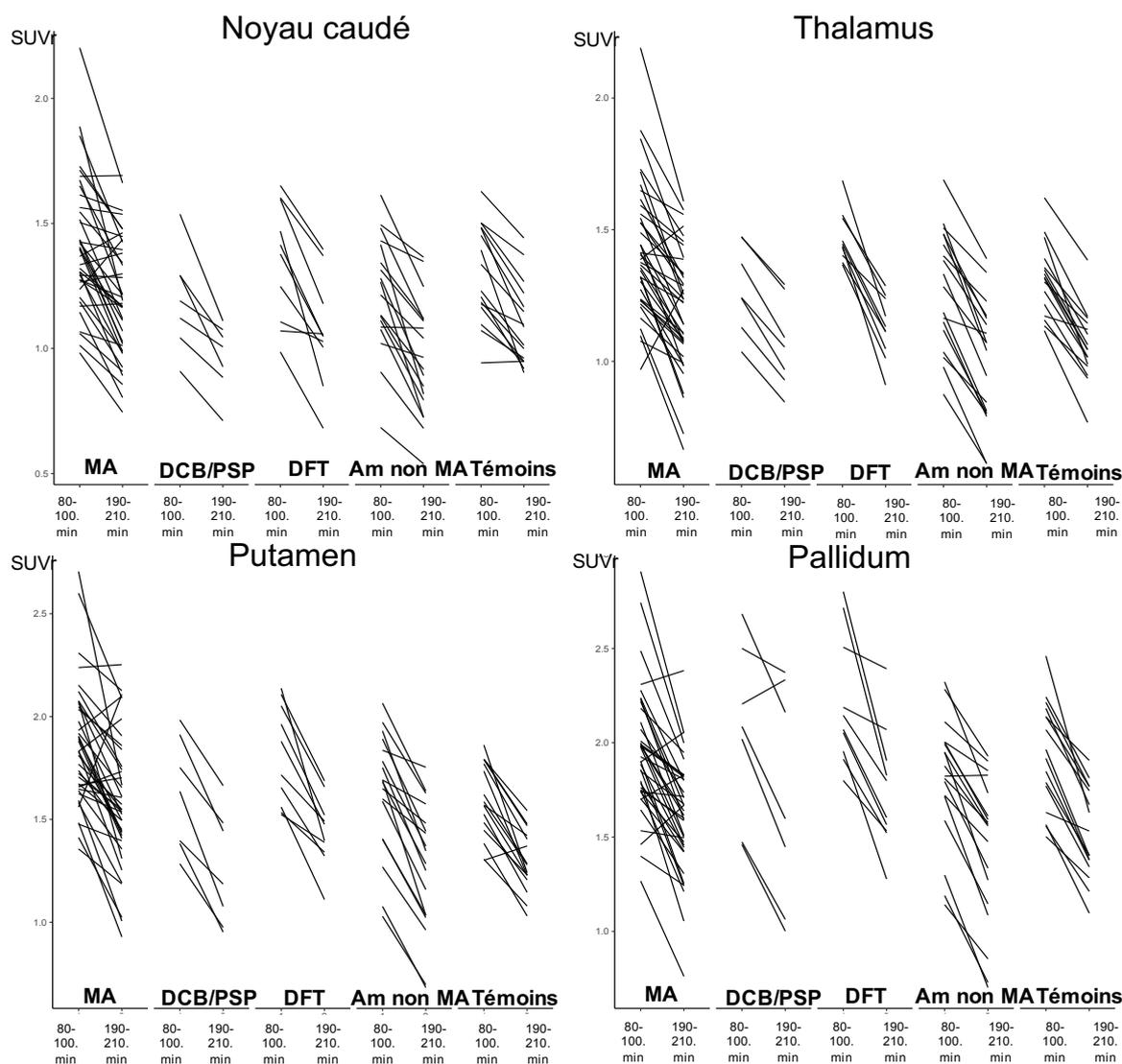


Figure 22. *SUVr tau dans les noyaux gris centraux chez l'ensemble des sujets étudiés. Données individuelles du SUVr tau dans les noyaux gris centraux aux temps précoce (80-100 min) et tardif (190-210 min) pour chaque sous-groupe de sujets : maladie d'Alzheimer (MA), dégénérescence corticobasale/paralysie supranucléaire progressive (DCB/PSP), dégénérescence frontotemporale (DFT), amnésie non MA (Am non MA) et sujets témoins.*

3.6. Discussion

3.6.1. Principaux résultats de l'étude

Dans le but de sensibiliser l'imagerie tau sur la base d'études suggérant que des intervalles de temps plus tardifs par rapport à l'injection du traceur que la fenêtre 80-100 minutes habituellement utilisée semblaient permettre dans la MA une meilleure détection de

la charge tau dans les régions où le traceur se fixe fortement, donc où elle est la plus importante (Baker et al., 2017 ; Barret et al., 2017), nous avons choisi d'explorer une fenêtre d'acquisition plus tardive située entre 190 et 210 minutes après l'injection du traceur. Ce travail a tout d'abord confirmé que chez les patients MA, l'analyse au temps d'acquisition tardif entraîne une augmentation de la captation corticale du traceur, en particulier dans le cortex temporo-pariétal, ce qui n'est pas retrouvé, ou en tous cas de façon beaucoup plus limitée, dans les autres groupes de patients, et chez les contrôles. Il semble que cette sensibilité accrue pour les probables tauopathies au temps d'acquisition tardif permette également de détecter une fixation significative du traceur tau dans le cortex frontal ou temporal, qui n'avait pas été détectée au temps précoce chez certains patients présentant une DFTc, ainsi que chez deux patients présentant une APPag. Comme prévu compte tenu de la pathologie sous-jacente de type TDP-43, le porteur d'une mutation *GRN* n'a pas montré d'augmentation significative de la fixation du traceur, tant au temps d'acquisition précoce qu'au temps tardif. Nous avons également observé au temps tardif une diminution de la captation du traceur dans toutes les régions sous-corticales, y compris chez les sujets sains. Ces résultats suggèrent que l'utilisation d'une fenêtre temporelle plus tardive pour la quantification de la fixation du flortaucipir par le SUVr permet une augmentation de la fixation du traceur dans les régions corticales riches en lésions tau dans la MA, et possiblement dans les tauopathies non MA, tout en permettant de réduire la fixation non spécifique dans les régions sous-corticales.

3.6.2. Interprétation des résultats obtenus dans la MA

On pourrait imaginer que nos résultats soient uniquement expliqués par la diminution de la fixation du traceur dans le cervelet, qui aurait pu être accélérée si notre région de référence avait comporté une zone de fixation non spécifique, comme la partie haute du vermis cérébelleux. En plus d'avoir vérifié, comme mentionné plus haut, que notre région de référence excluait cette partie du cervelet, nous avons également procédé à plusieurs autres vérifications :

- Nous n'avons trouvé aucune corrélation entre la diminution de l'activité mesurée dans le cervelet au cours du temps et l'augmentation du SUVr dans les régions corticales (coefficients de corrélation = 0.21, 0.14 et 0.08 dans les cortex frontal, pariétal et temporal) chez les patients inclus dans l'article 2 (n=25) ;

- Nous n'avons pas trouvé d'augmentation significative du SUVr dans les régions corticales chez les volontaires sains entre les deux fenêtres temporelles, malgré une nette diminution de l'activité mesurée dans le cervelet.
- L'activité mesurée dans le cervelet n'est pas différente entre les contrôles et les patients aux deux fenêtres temporelles ($p=0.729$ et 0.8 aux temps d'acquisition précoce et tardif).
- Il n'y avait pas de différence d'activité mesurée dans le cervelet entre les patients en fonction du degré d'augmentation de la fixation corticale en fenêtre d'acquisition tardive.

3.6.3. Application de cette méthode à la détection des tauopathies non MA supposées

L'hypothèse selon laquelle cette augmentation de sensibilité dans les régions riches en lésions tau dans la MA pourrait également conduire à détecter d'autres tauopathies non MA semble tout d'abord confortée par l'analyse des patients amnésiques du groupe SNAP pour lesquels une PART a été suspectée, car les résultats obtenus au temps précoce sont non seulement confirmés, mais même plutôt renforcés au temps tardif, surtout dans le cortex entorhinal, avec des valeurs de SUVr un peu plus élevées. Il est possible que cette tauopathie, qui semble un peu plus proche sur le plan biologique de celle rencontrée dans la MA, soit déjà détectable au temps d'acquisition précoce, quoiqu'à un degré moindre que chez les patients MA, comme cela semble être le cas dans notre cohorte, la fenêtre d'acquisition tardive permettant alors principalement d'amplifier cet effet, mais aussi possiblement de faire apparaître une fixation spécifique dans certains cas.

On note par ailleurs une élévation de la fixation du traceur au temps tardif dans les régions corticales, en particulier le cortex frontal inférieur gauche chez les patients présentant une APPag, notamment chez ceux présentant une apraxie de la parole, qui oriente très fortement vers une probable tauopathie (Harris et al., 2013), ainsi que dans le cortex prémoteur et l'aire motrice supplémentaire chez un patient présentant une probable DCB.

Le recours à une approche individuelle dans la DFTc, contrairement à ce qui a été fait dans la plupart des études sur le sujet jusqu'à présent (Cho et al., 2018 ; Son et al., 2019), afin de mieux tenir compte de l'hétérogénéité neuropathologique de cette entité, nous a permis de détecter une élévation de la fixation du traceur tau en fenêtre d'acquisition tardive dans des régions fronto-temporales, concordantes avec le phénotype clinique et la pathologie suspectée chez certains patients. Les résultats sont cependant probablement d'interprétation plus difficile dans ce sous-groupe de patients, du fait de la plus grande hétérogénéité des processus

étiologiques sous-tendant ce phénotype clinique, et également d'une plus grande difficulté de pratiquer des examens TEP de qualité suffisante chez ces patients, dont les troubles du comportement les empêchent souvent de rester suffisamment immobiles pendant les acquisitions.

3.6.4. Imagerie tau dans les protéinopathies TDP-43 avérées ou suspectées

Nous décrivons ici à notre connaissance le premier patient porteur d'une mutation *GRN* exploré par imagerie tau, en dehors du patient rapporté par Tsai et al (2019), qui avait cependant une imagerie amyloïde positive, rendant difficile l'interprétation de la TEP tau (qui montrait en l'occurrence une élévation de la fixation du traceur dans les lobes frontal, pariétal et temporal gauches), le patient rapporté par Soleimani-Meigooni et al (2020) ayant été décrit postérieurement à la publication de notre étude. Conformément à la protéinopathie TDP-43 attendue chez ce patient, nous n'avons pas retrouvé d'élévation notable de la fixation du traceur tau, tant au temps précoce qu'au temps tardif. Même si ce résultat semble plutôt cohérent compte tenu de l'absence d'affinité particulière du flortaucipir pour la protéine TDP-43 (Marquié et al., 2015 ; Schaevebeke et al., 2020), une élévation de la fixation du traceur dans les APPs a été décrite de façon assez reproductible dans plusieurs études (Bevan-Jones et al., 2018a ; Makaretz et al., 2018), ainsi que chez des porteurs de mutations *c9orf72*, quoique de façon un peu moins constante. L'hypothèse d'une éventuelle affinité du ligand pour certains types de protéine TDP-43, notamment le type C, qui est préférentiellement associé aux APPs (Spinelli et al., 2017) ne semble pas corroborée par les résultats obtenus en autoradiographie (Schaevebeke et al., 2020), même si on ne peut exclure des différences de comportement du ligand entre son utilisation *in vivo* et en post-mortem. Si, comme cela a été évoqué, la fixation *in vivo* importante du traceur chez ces patients est en lien avec une cible qui ne serait plus active lors de l'examen post-mortem (Schaevebeke et al., 2020), cela impliquerait probablement, compte-tenu du résultat obtenu chez notre patient, que cette cible soit plus spécifiquement associée aux types C (retrouvé dans les APPs et dans certaines mutations *c9orf72*) et éventuellement B (retrouvé dans certaines mutations *c9orf72*) de la protéine TDP-43.

Notre analyse chez 3 patients amyloïde négatifs présentant une APPs a montré une absence de fixation spécifique, tant au temps précoce qu'au temps tardif chez un patient, mais une augmentation de fixation dès le temps précoce dans les régions temporales chez les 2 autres, conformément à ce qui a été rapporté dans la littérature, qui n'était pas

significativement amplifiée au temps tardif, ce qui plaide en faveur de son caractère non spécifique, mais n'était pas non plus estompée, contrairement à ce qui a été observé dans les noyaux gris centraux. Cette persistance de façon inchangée au temps tardif dans des régions spécifiquement affectées par la pathologie renforce l'idée selon laquelle cette fixation inattendue, qui ne semble pas refléter une tauopathie, serait tout de même liée à un processus intrinsèquement associé à la maladie, dont la nature exacte reste à préciser.

3.6.5. Imagerie tau chez un patient présentant une mutation MAPT

Nous avons pu étudier la fixation du traceur tau chez un patient présentant une mutation S622N du gène *MAPT*. Cette mutation, qui affecte l'exon 11 (variant c.1865G>A), n'a été que rarement décrite, et semble plutôt conduire, bien qu'elle se situe en dehors de l'exon 10, à une tauopathie 4R. Cela est cohérent avec l'absence de fixation notable constatée, qui semble éliminer une tauopathie 3R+4R. L'imagerie tau pourrait ainsi permettre de déterminer en partie l'hétérogénéité des tauopathies en lien avec les mutations *MAPT*, en distinguant les tauopathies 3R+4R des autres tauopathies, ce qui peut être une information intéressante pour certaines mutations rares dont le type de lésions tau sous-jacente n'a pas forcément pu être déterminé formellement. Notre résultat n'est cependant pas totalement cohérent avec d'autres études, qui évoquaient une fixation dans la substance blanche, que nous ne retrouvons pas ici, dans les mutations *MAPT* conduisant à une tauopathie 4R (Jones et al., 2018). Cette mutation précise n'ayant cependant jamais été étudiée en imagerie tau, il est cependant possible qu'elle ne soit en fait pas détectable avec ce ligand, et que la contradiction ne soit qu'apparente. Le temps d'acquisition tardif ne semble pas permettre de mieux détecter ce type de tauopathie.

3.6.6. Temps d'acquisition tardif et fixation dans les noyaux gris centraux

Nous avons également constaté une diminution de la fixation du traceur dans les noyaux gris centraux, qui est souvent considérée comme non spécifique (Marquié et al., 2015 ; Marquié et al., 2017b) au temps d'acquisition tardif, ce qui contraste avec le résultat obtenu dans les régions corticales chez les patients MA, et est observé non seulement chez ces patients, mais aussi chez ceux présentant une autre pathologie, et chez les sujets contrôles. Il semble donc que cette fenêtre d'acquisition tardive permette de limiter cette fixation non spécifique. Pour aller dans ce sens, en considérant tous les sujets inclus dans l'article 2, nous

avons trouvé une corrélation positive significative entre l'âge et la fixation du traceur dans le putamen aux temps d'acquisition précoces (coefficients de corrélation = 0.41 dans le putamen droit, 0.36 dans le putamen gauche, et 0.4 pour la moyenne des deux putamens), mais pas aux temps d'acquisition tardifs (coefficients de corrélation = 0.21, 0.2 et 0.21 respectivement). La disparition de cette corrélation avec l'âge aux fenêtres temporelles plus tardives pourrait s'expliquer par une réduction de la fixation non spécifique dans les ganglions de la base, qui pourrait elle-même être associée à l'accumulation de fer liée à l'âge (Choi et al., 2018).

Cependant, les résultats que nous avons obtenus chez les patients du groupe DCB/PSP, chez qui on constate également une diminution nette de la fixation du traceur dans les noyaux gris centraux au temps tardif, malgré la probable présence d'une tauopathie, incitent à se questionner sur la possibilité de détecter une fixation spécifique dans ces régions (Cho et al., 2017a). Même s'il reste difficile de faire la part des choses entre cette fixation « *off-target* » et une éventuelle fixation spécifique au sein de ces structures, les résultats obtenus chez les patients présentant une PSP de type Richardson suggèrent que la fenêtre d'acquisition tardive pourrait tout de même améliorer la détection d'une éventuelle tauopathie dans le mésencéphale ou le pallidum chez ces patients.

Dans l'attente du développement et de l'étude de nouveaux ligands, qui semblent présenter moins de fixation non spécifique dans les noyaux gris et les plexus choroïdes, avec cependant possiblement davantage de fixation non spécifique dans les méninges pour les ligands MK-6240 (Gogola et al., 2022) ou RO-948 (Smith et al., 2020a), mais dont l'affinité pour les tauopathies non MA devra également être confirmée (Aguero et al., 2019 ; Yap et al., 2021), il pourrait être intéressant d'approfondir l'utilisation de cette méthode de quantification du flortaucipir sur de plus larges cohortes, en testant le cas échéant d'autres fenêtres d'acquisition situées entre les deux que nous avons considérées ici.

3.6.7. Forces de l'étude

Nous avons procédé à une analyse individuelle de la fixation du traceur tau chez des patients bien caractérisés suspects pour certains d'entre eux de tauopathies non MA. Cette approche individuelle permet de mieux tenir compte de l'hétérogénéité neuropathologique rencontrée dans les DFTc, qui ne peuvent pas être considérées uniquement en tant que groupe d'une façon globale. Nous avons également acquis des données TEP tau au temps tardif chez un nombre non négligeable de sujets. Malgré les difficultés à comparer les données SUVr obtenues au temps tardif au V_T calculé au même délai faute de donnée disponible (Barret et

al., 2017), nos résultats obtenus chez les patients MA au niveau cortical semblent cohérents si on se souvient qu'il a été suggéré que des intervalles de temps plus tardifs que la fenêtre 80-100 minutes habituellement utilisée semblaient permettre une meilleure concordance entre le SUVr et les méthodes de référence dans les régions où le traceur se fixe fortement, donc où la charge tau est la plus importante (Baker et al., 2017).

3.6.8. Limites de l'étude

Les principales limites de cette étude sont l'absence de diagnostic neuropathologique, et le nombre limité de sujets, qui peut néanmoins se concevoir si on considère la relative rareté des pathologies non MA considérées et la difficulté d'obtenir des images de qualité suffisante chez ces patients, notamment dans le groupe DFTc, du fait des troubles du comportement se traduisant souvent par un certain degré d'agitation.

4. PARTIE 3 : La TEP tau en tant qu'outil de pronostic et de compréhension de la physiopathologie de la MA

4.1. Introduction

4.1.1. Hétérogénéité de la MA

La MA est beaucoup plus hétérogène qu'on pouvait le supposer auparavant, et, comme nous l'avons évoqué plus haut, des formes diverses sont décrites au-delà du phénotype clinique caractérisé par un syndrome amnésique de type hippocampique :

- Forme frontale avec un syndrome dysexécutif cognitif et comportemental prédominant ;
- Forme pariétale avec une atteinte initiale à prédominance temporo-pariétale, qui s'observe le plus souvent lorsque la maladie débute à un âge jeune (avant 65 ans). Des troubles visuo-spatiaux, une apraxie gestuelle, des troubles du calcul et des troubles sévères de la mémoire de travail sont alors au premier plan. Ce tableau peut parfois, lorsque l'atteinte est à prédominance pariétale, se présenter sous la forme d'un syndrome corticobasal, avec dans ce cas une apraxie gestuelle, un phénomène de membre étranger, des troubles sensitifs d'origine corticale, mais également des signes moteurs, des troubles de la marche et des myoclonies;
- Forme langagière marquée par une aphasie progressive le plus souvent logopénique au premier plan ;
- Forme visuelle se présentant comme une atrophie corticale postérieure.

Cette diversité phénotypique est sous-tendue par une diversité neuropathologique et par la présence de nombreux facteurs modulateurs pouvant avoir une influence sur la présentation clinique (Mehta & Schneider, 2021).

Au-delà de l'hétérogénéité phénotypique, on constate également des trajectoires cognitives distinctes entre les patients. Des formes d'évolution rapide ont été décrites dans la MA, ce qui pose des problèmes pour le design des essais thérapeutiques (Jia et al., 2017 ; Barocco et al., 2017), même s'il existe diverses façons de définir l'évolutivité de la maladie en fonction des échelles utilisées (le plus souvent le MMSE ou une échelle fonctionnelle comme la CDR), et des seuils établis pour distinguer les évolutions rapides des évolutions plus lentes (pouvant aller d'une perte de 3 à 6 points de MMSE par an selon les études). La question du/des paramètres les plus pertinents pour juger de l'évolution de la maladie, tant

dans l'information fournie aux patients que pour les essais thérapeutiques reste posée, et il semble que l'apparition d'un syndrome dit démentiel, qui est souvent utilisée pour qualifier l'évolutivité des troubles, ait d'importantes limites. D'après une étude récente, des paramètres cognitifs plus spécifiques pourraient être intéressants pour mieux apprécier l'évolutivité des troubles sur 2 ans, ainsi que le risque d'évolution vers un syndrome démentiel à 3 ans chez des patients MA présentant un trouble cognitif léger, en particulier le FCSRT et les fluences verbales (Mura et al., 2021). Une autre étude récente s'est intéressée aux paramètres pertinents du point de vue des patients et de leur entourage, et a montré que les éléments retenus étaient en lien avec la cognition (mémoire, capacité à reconnaître ses proches, à s'exprimer et à des conversations, s'orienter dans l'espace), l'autonomie (capacité à s'assumer au quotidien et sur le plan légal, et à vivre à domicile), et l'espérance de vie (Mank et al., 2021). Ce type d'investigation pourrait conduire à élaborer de nouveaux outils d'évaluation, notamment en pratique clinique, qui pourraient permettre de mieux répondre aux interrogations des patients et de leur entourage.

Différents facteurs cliniques ou sociodémographiques associés à un déclin plus rapide ont été identifiés dans la MA, parmi lesquels un score MMSE initial < 20/30, un âge < 70 ans lors de l'apparition des symptômes, la présence de facteurs de risque cardio-vasculaires, l'apparition précoce d'hallucinations, d'éléments psychotiques ou d'un syndrome extrapyramidal (Jia et al., 2017). Malgré ces éléments, la prédiction de l'évolution des troubles à un niveau individuel reste difficile, et il n'existe pas à l'heure actuelle de marqueur pronostique fiable dans la MA.

4.1.2. L'absence de marqueur pronostique fiable

Certaines études ont suggéré, mais de façon inconstante un lien entre l'élévation de la protéine tau (totale et phosphorylée) dans le LCS et la rapidité du déclin cognitif dans la MA (Wallin et al., 2010). Une étude récente a montré que parmi des patients présentant pour la plupart une MA confirmée biologiquement, la présence d'un hypométabolisme limité aux régions limbiques en TEP-FDG était associée à une globale stabilité clinique contrairement à un profil métabolique évocateur de MA (anomalies métaboliques plus étendues incluant les régions temporo-pariétales, le cingulaire postérieur et le précunéus) (Tondo et al., 2021). La suite de ce paragraphe est issue de l'article Lagarde et al., 2021b :

Un intérêt de la TEP-FDG dans la prédiction de l'évolution vers des troubles cognitifs majeurs de type MA ou DFT chez des patients présentant un MCI a été

souligné (Caminiti et al., 2018), et l'utilisation de la TEP-FDG améliorerait la prédiction d'évolution vers une démence à court terme chez des patients présentant un MCI, avec un taux d'erreur passant de 27% avec l'IRM et les biomarqueurs du LCS à 9% avec l'ajout de la TEP-FDG (Chételat et al., 2020). La présence d'anomalies en TEP-FDG chez un patient présentant un MCI serait un facteur prédictif de déclin cognitif, et la normalité de cet examen est associée à une stabilité clinique durant plusieurs années, même chez ceux ayant une imagerie amyloïde positive (Chételat et al., 2020). Le *cingulate island sign* dans la MCL a été associé à une évolutivité moins importante des troubles cognitifs (Graff-Radford et al., 2020).

La valeur pronostique de la TEP tau, en particulier sur la prédiction de l'évolution de l'atrophie corticale (La Joie et al., 2020), ainsi que des marqueurs plasmatiques de tauopathie mentionnés plus haut commence à être rapportée dans la MA.

Malgré ces résultats, qui ne portent d'ailleurs pas toujours sur des populations très homogènes et très bien définies sur le plan diagnostique, des marqueurs pronostiques fiables font encore défaut dans les maladies neurodégénératives cognitives. Leur développement constitue un des enjeux importants dans le domaine.

4.1.3. Différencier pronostic dans la MA et « prédiction » du diagnostic de MA

Une difficulté supplémentaire dans l'appréciation des études portant sur les facteurs prédictifs de l'évolution de la MA est que le terme « prédictif » est souvent utilisé en référence au risque de majoration des troubles chez des patients présentant des troubles cognitifs légers de différents mécanismes selon qu'ils sont ou non porteurs de marqueurs orientant vers le diagnostic biologique de MA. Or cette approche, qui est très répandue, revient en fait à l'étude de la valeur diagnostique de l'outil évalué afin de poser le diagnostic de MA, qui confère à l'individu un risque accru de déclin cognitif par rapport à un patient ayant une autre pathologie, ou n'en ayant parfois aucune.

4.2. Objectifs / hypothèses

Les informations topographiques fournies par la TEP tau, qui est supposée refléter la pathologie tau précédant la neurodégénérescence (Iaccarino et al., 2021), nous ont conduits à nous demander si la fixation régionale du traceur tau mesurée à un moment donné était associée à la rapidité de la progression de la MA après 2 ans de suivi, évaluée à la fois par (a)

le déclin cognitif dans des domaines cognitifs spécifiques, et (b) la progression de l'atrophie cérébrale régionale.

Nous avons émis l'hypothèse que (a) la charge tau initiale dans des zones cérébrales spécifiques serait associée au déclin dans des domaines cognitifs distincts en fonction des réseaux neuroanatomiques concernés (cortex temporal pour la mémoire, cortex pariétal pour les fonctions instrumentales et cortex frontal pour les fonctions exécutives), et que (b) la charge tau régionale serait associée à la progression de l'atrophie corticale régionale.

Afin de tester la "spécificité" de l'imagerie tau en tant que prédicteur du déclin cognitif et de la progression de l'atrophie, nous avons également analysé si (a) l'atrophie corticale régionale initiale, en tant que marqueur non spécifique des lésions neuronales, (b) la charge amyloïde initiale, en tant que marqueur de l'amyloïdopathie, et (c) les biomarqueurs protéiques du LCS (A β 42, tau, P-tau181), en tant que marqueurs physiopathologiques biologiques ne fournissant pas d'information topographique, étaient également associés à la rapidité de la progression de la MA.

4.3. Méthodes

4.3.1. Population

Nous avons étudié, parmi les patients inclus dans le protocole Shatau7-IMATAU, 36 patients présentant une MA diagnostiquée biologiquement, ayant bénéficié des imageries TEP amyloïde et tau à l'inclusion, et pour lesquels nous disposons d'au moins une visite clinique de suivi à un an. Nous avons également inclus 15 sujets contrôles amyloïde négatifs.

Critères d'inclusion

Patients présentant une MA au stade de troubles cognitifs légers (MCI) ou de démence légère : (i) profil des biomarqueurs protéiques du LCS évocateur de MA (tau/A β 42 > 0,52) (Duits et al., 2014); (ii) index cortical global (ICG) de la TEP au [¹¹C]-PiB >1,45 (de Souza et al., 2011 ; Hamelin et al., 2016) ; (iii) CDR \leq 1.

Ces critères nous ont permis d'obtenir une population de patients présentant une MA confirmée biologiquement, et globalement homogène concernant le degré global d'altération cognitive et le statut fonctionnel à l'inclusion.

Groupe contrôle : 15 sujets témoins âgés en bonne santé ont été recrutés selon les critères suivants :

- (i) Score au Mini-Mental State Examination (MMSE) $\geq 27/30$;
- (ii) Evaluation neuropsychologique normale ;
- (iii) CDR = 0 ;
- (iv) Pas de plainte de mémoire ;
- (v) Imagerie PiB-PET négative.

4.3.2. Examens pratiqués

La procédure était la même que pour les patients inclus dans l'étude décrite dans les parties 1 et 2 concernant l'évaluation et le suivi clinique, les examens biologiques, et les examens d'imagerie pratiqués.

Pour les analyses en VOIs, nous avons considéré pour l'IRM les hippocampes, ainsi qu'une méta-région temporale incluant les cortex entorhinaux, les gyri fusiformes, et les gyri temporaux inférieurs et moyens (Jack et al., 2017) définie en utilisant le pipeline longitudinal de FreeSurfer 6.0.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) (Reuter et al., 2012) évoqué précédemment. Nous avons également considéré les lobes temporaux, pariétaux et frontaux pour les examens TEP.

Pour les analyses sur cerveau entier, après un traitement par la Computational Anatomy Toolbox (CAT12) du logiciel Statistical parametric mapping (SPM) 12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) afin de normaliser les images dans l'espace MNI, de les moduler, de les segmenter en substance grise, substance blanche et LCS et de les lisser avec un filtre gaussien de 8mm (full-width at half-maximum - FWHM), nous avons eu recours au logiciel VoxelStats 1.1 (Mathotaarachchi et al., 2016) pour les analyses statistiques. Ce logiciel permet la réalisation d'analyses statistiques voxel à voxel en utilisant des modèles plus complexes que ceux proposés dans les logiciels plus classiques comme SPM, et permet également d'intégrer et de combiner pour un même sujet différentes modalités d'imagerie. On peut en effet l'utiliser tant pour les volumes de substance grise issus de l'IRM que pour les images paramétriques issues par exemple de l'analyse des examens TEP amyloïde et tau.

4.3.3. Paramètres d'évaluation cognitive

Il a été établi que les échelles d'efficience cognitive globale comme le Mini-Mental State Examination (MMSE) n'étaient pas les plus adaptées pour évaluer l'évolution cognitive des patients présentant une MA, en particulier aux stades débutants de la maladie (Jutten et al., 2021). De ce fait, et sur la base d'un travail précédent utilisant des analyses en composantes principales dans une cohorte indépendante de patients présentant une MA (Bertoux et al., 2019), nous avons défini, en plus du MMSE, des composantes cognitives plus spécifiques, avec (a) un score de mémoire épisodique verbale correspondant à la somme des scores obtenus aux rappels immédiats et différés libres et indicés du Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) (Grober et al., 1988), (b) un score instrumental, défini comme la somme des scores obtenus pour la dénomination, les praxies gestuelles et la copie de la figure complexe de Rey-Osterrieth, et (c) un score exécutif défini comme la somme des scores obtenus aux empans chiffrés directs et indirects, à la fluence littérale (2 minutes) et au subtest des similitudes de la WAIS III. Ces composantes cognitives ont été corrélées significativement avec les paramètres de morphologie des sillons corticaux étudiés en IRM dans les régions cérébrales correspondantes (mémoire avec le cortex temporal, fonctions instrumentales avec le cortex pariétal et fonctions exécutives avec les cortex frontal et pariétal) (Bertoux et al., 2019).

4.3.4. Prédicteurs

Nous avons considéré comme des prédicteurs potentiels : la TEP tau (dans les régions suivantes : méta-région temporale comme définie par Jack et al., 2017, les lobes temporaux, les lobes pariétaux et les lobes frontaux en considérant la moyenne des valeurs obtenues du côté gauche et du côté droit), la TEP PiB (ICG, précuneus, cingulaire postérieur, avec toujours la valeur moyenne entre la gauche et la droite), les biomarqueurs du LCS (A β 42, tau, P-tau181) et l'IRM (volume hippocampique moyen et épaisseur corticale moyenne dans la méta-VOI temporale définie plus haut). Pour les TEP et l'IRM, nous avons procédé à la fois à des analyses en régions d'intérêt et à des analyses sur cerveau entier, sans a priori régional.

4.3.5. Statistiques

Les relations entre chaque prédicteur supposé et la progression cognitive sur 2 ans (MMSE, score de mémoire, score instrumental et score exécutif) ont été analysées chez les

patients en utilisant des modèles à effets mixtes avec les scores cognitifs comme variables dépendantes et l'âge, le sexe, le génotype *APOE*, la CDR-Sum of Boxes (SOB), le profil cognitif (degré d'altération des fonctions instrumentales, qui aurait pu influencer nos résultats en ayant un impact sur d'autres domaines cognitifs), et le délai entre la ponction lombaire et la TEP comme effets fixes. Le modèle comprenait également l'interaction entre les prédicteurs et le temps, qui était le régresseur d'intérêt. Un effet sujet a été inclus en tant qu'intercept aléatoire dans le modèle. Le même modèle a également été utilisé pour étudier la relation entre la TEP-tau, la TEP-PiB ou les biomarqueurs du LCS, et l'évolution de l'atrophie hippocampique et de la région temporale inféro-médiane sur 2 ans. Des modèles distincts ont été définis pour chaque prédicteur et nous avons vérifié que les résidus étaient normalement distribués. Nous avons effectué des corrections de Bonferroni au sein de chaque prédicteur. Le niveau de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$.

Nous avons également effectué des analyses voxel à voxel sur cerveau entier en utilisant le logiciel VoxelStats 1.1 (Mathotaarachchi et al., 2016). Les modèles à effets mixtes décrits ci-dessus ont été exécutés au niveau du voxel. Nous avons également exécuté les mêmes modèles à effets mixtes avec la substance grise individuelle dans le cerveau entier à l'inclusion et après 2 ans comme variable dépendante. Une correction pour comparaisons multiples basée sur la théorie des champs aléatoires (Random field theory - RFT) a été effectuée avec un seuil fixé à $p < 0.001$.

Afin de s'assurer que la sévérité de la maladie, l'âge ou le profil cognitif, qui ont été considérés comme des covariables, n'influençaient pas nos résultats, nous avons répété des analyses séparées dans différents sous-groupes : patients avec un score CDR à 0,5 ($n=27$), patients jeunes (<70 ans, $n=19$) et plus âgés (≥ 70 ans, $n=17$), et patients présentant des fonctions instrumentales relativement préservées ($n=21$).

4.4. Résultats : Article 3

Tau PET imaging predicts cognitive decline and brain atrophy progression in early Alzheimer's disease. Julien Lagarde, Pauline Olivieri, Matteo Tonietto, Cécile Tissot, Isabelle Rivals, Philippe Gervais, Fabien Caillé, Martin Moussion, Michel Bottlaender, Marie Sarazin. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2022, in press.

Original research

Tau-PET imaging predicts cognitive decline and brain atrophy progression in early Alzheimer's disease

Julien Lagarde ^{1,2,3}, Pauline Olivieri ^{1,2,3}, Matteo Tonietto,³ Cecile Tissot,⁴ Isabelle Rivals,⁵ Philippe Gervais,³ Fabien Caillé,³ Martin Moussion,^{1,6} Michel Bottlaender,^{3,7} Marie Sarazin^{1,2,3}

► Additional supplemental material is published online only. To view, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2021-328623>).

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Julien Lagarde, Department of Neurology of Memory and Language, GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences, Hôpital Sainte-Anne, Paris, France; j.lagarde@ghu-paris.fr

Received 12 December 2021
Accepted 31 January 2022

ABSTRACT

Objectives To explore whether regional tau binding measured at baseline is associated with the rapidity of Alzheimer's disease (AD) progression over 2 years, as assessed by the decline in specified cognitive domains, and the progression of regional brain atrophy, in comparison with amyloid-positron emission tomography (PET), MRI and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers. **Methods** Thirty-six patients with AD (positive CSF biomarkers and amyloid-PET) and 15 controls underwent a complete neuropsychological assessment, 3T brain MRI, [¹¹C]-PiB and [¹⁸F]-flortaucipir PET imaging, and were monitored annually over 2 years, with a second brain MRI after 2 years. We used mixed effects models to explore the relations between tau-PET, amyloid-PET, CSF biomarkers and MRI at baseline and cognitive decline and the progression of brain atrophy over 2 years in patients with AD.

Results Baseline tau-PET was strongly associated with the subsequent cognitive decline in regions that are usually associated with each cognitive domain. No significant relationship was observed between the cognitive decline and initial amyloid load, regional cortical atrophy or CSF biomarkers. Baseline tau tracer binding in the superior temporal gyrus was associated with subsequent atrophy in an inferomedial temporal volume of interest, as was the voxelwise tau tracer binding with subsequent cortical atrophy in the superior temporal, parietal and frontal association cortices.

Conclusions These results suggest that tau tracer binding is predictive of cognitive decline in AD in domain-specific brain areas, which provides important insights into the interaction between tau burden and neurodegeneration, and is of the utmost importance to develop new prognostic markers that will help improve the design of therapeutic trials.

INTRODUCTION

The in vivo diagnosis of cognitive neurodegenerative diseases remains challenging and relies on a combination of clinical, biological and imaging evidence. Molecular imaging by positron emission tomography (PET) enables the in vivo detection of certain proteinopathies and provides comparable pathophysiological evidence to cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers, along with topographical information that biofluid markers lack. Beyond amyloid-PET imaging, in vivo detection of tau pathology is now possible.¹ [¹⁸F]-flortaucipir (formerly called

Key messages

What is already known on this topic

- Alzheimer's disease (AD) is very heterogeneous and is characterised by variable evolutions from one patient to another.
- We currently have no reliable marker for determining the prognosis and predicting cognitive decline.

What this study adds

- This study suggests that tau tracer binding is predictive of brain atrophy progression and more importantly of cognitive decline in distinct cortical regions according to the cognitive domains considered.

How this study might affect research, practice or policy

- These results are of the utmost importance for better understanding the clinical heterogeneity of AD and developing new prognostic markers that will help improve the design of therapeutic trials.

[¹⁸F]-AV-1451) binds selectively to tau lesions that are composed primarily of paired helical filaments, such as intraneuronal and extraneuronal tangles and dystrophic neurites.^{2,3} The field of Alzheimer's disease (AD) research also lacks reliable prognostic markers, which are necessary for predicting cognitive and functional decline to optimise patient care and adjust the design of therapeutic trials, as AD appears to be a very heterogeneous disease.⁴ Some studies suggest that higher CSF tau levels are associated with faster cognitive decline in AD,⁵ but this has not been consistently observed. The topographical information that is provided by tau-PET imaging, which could reflect the tau pathology that precedes neurodegeneration,⁶ leads to the consideration of this imaging method as a potential effective predictor of neurodegeneration and of subsequent cognitive decline. A recent study showed that the specific distribution of the tau-PET signal was a strong indicator of the topography of future brain atrophy in AD.⁷ Nevertheless, the prognostic value of tau-PET imaging for cognitive decline has rarely been studied,^{8–13} and most studies focused either on restricted brain regions of interest, or on global cognition, without any domain-specific cognitive evaluation.



© Author(s) (or their employer(s)) 2022. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Lagarde J, Olivieri P, Tonietto M, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/jnnp-2021-328623

In the present study, we aimed at exploring whether regional tau binding that was measured at baseline was associated with the rapidity of AD progression after 2 years of follow-up, which was assessed in terms of both (a) cognitive decline in specified cognitive domains and (b) the progression of regional brain atrophy. We hypothesised that (a) the initial tau load in specified brain areas is associated with decline in distinct cognitive domains according to the well-known neuroanatomical cognitive brain networks (temporal cortex with memory, parietal cortex with instrumental functions and frontal cortex with executive functions) and that (b) the regional tau load at baseline is associated with progression of regional cortical atrophy. To evaluate the 'specificity' of tau imaging as a predictor of cognitive decline and atrophy progression, we also analysed whether (a) initial regional cortical atrophy, as a non-specific marker of neuronal injury, (b) initial amyloid load, as a marker of AD amyloidosis and (c) initial AD CSF biomarkers, as biological pathophysiological markers without topographical information, were also associated with the rapidity of AD progression.

MATERIALS AND METHODS

Study design and participants

We included 51 participants from the Shata7-Imatau study (NCT02576821-EudraCT2015-000257-20) recruited between March 2016 and November 2019.

Thirty-six patients who had been diagnosed with AD at the mild cognitive impairment or mild dementia stage were included according to the following criteria: (i) a CSF biomarker profile suggestive of AD (total tau (t-tau)/amyloid- β (A β 42) >0.52, which provided a sensitivity of 93% and a specificity of 83% in a previous publication)¹⁴; (ii) [¹¹C]-PiB-PET Global Cortical Index (GCI) >1.45^{15,16} and (iii) Clinical Dementia Rating (CDR) scale \leq 1. Twenty-nine patients out of 36 took cholinesterase inhibitors and 2 of them also took N-methyl-D-aspartate antagonists. During the 2-year follow-up, treatment changes were very limited: cholinesterase inhibitors were discontinued in three patients, while they were introduced in three others.

Fifteen healthy elderly controls were included according to the following criteria: (i) Mini-Mental State Examination (MMSE) score \geq 27/30; (ii) normal neuropsychological assessment; (iii) CDR=0; (iv) no memory complaints and (v) negative PiB-PET imaging.

Subjects were not included if they had: (i) sleep apnoea; (ii) extrapyramidal signs or neurological history suggestive of other non-AD neurodegenerative diseases; (iii) systemic illnesses that could interfere with cognitive functioning or (iv) focal lesions on MRI that could interfere with cognition.

All participants underwent complete clinical and neuropsychological assessment, 3T brain MRI, [¹¹C]-PiB and [¹⁸F]-floratacipir PET imaging at baseline. Then, they were monitored annually for 2 years with the same clinical and neuropsychological assessments as performed at baseline and a second 3T MRI at the last visit.

Definition of the cognitive outcomes

Based on a previous work in which principal component analyses were conducted in an independent cohort,¹⁷ in addition to the MMSE, we defined (a) a verbal episodic memory score as the sum of the scores obtained for the free and cued immediate and delayed recalls of the free and cued selective reminding test¹⁸; (b) an instrumental score, defined as the sum of the scores obtained for word naming, gestural praxis and copying of the Rey-Osterrieth complex figure and (c) an executive

score defined as the sum of the scores obtained for the forward and backward digit spans, letter fluency (2 min) and similarities subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale III. These cognitive components showed significant correlations with MRI sulcal morphology parameters in corresponding neuroanatomical brain regions (memory in the temporal cortex, instrumental functions in the parietal cortex and executive functions in the frontal and parietal cortices).¹⁷

Definition of the MRI regional cortical atrophy outcomes

We used both the hippocampal volume and the cortical thickness (CT) in a temporal meta-volume of interest (VOI) that comprised the entorhinal cortices, the fusiform gyri and the inferior and middle temporal gyri¹⁹ as MRI outcomes. We also considered the whole-brain grey matter volume at the voxel level.

Biological assessment

As described in the inclusion criteria, all patients underwent a lumbar puncture. CSF concentrations of A β 42, t-tau and phosphorylated tau (p-tau181) were measured using ELISA with INNOTEST assays (Fujirebio, Ghent, Belgium). Lumbar punctures were performed 1.8 \pm 1 year before the tau-PET exams. Blood samples were also drawn to determine the APOE genotype.

Magnetic resonance imaging

All subjects underwent MRI at the Centre de Neuro-Imagerie de Recherche (CENIR, ICM, Paris) using a 3T whole-body PRISMA 64-channel system (Siemens). Two years later, longitudinal MRI was performed for 31 patients and 14 controls. The MRI examination included a three-dimensional (3D) T1-weighted volumetric magnetisation-prepared rapid gradient echo (MP-RAGE) sequence (repetition time/echo time/flip angle: 2300 ms/3.43 ms/9°, inversion time=900 ms and voxel size: 1 \times 1 \times 1 mm³).

Volumetric segmentation of the cortex and hippocampus was automatically performed on the 3D T1-weighted MP-RAGE scans using the FreeSurfer 6.0.0 longitudinal processing stream (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>).²⁰ The hippocampal volume measures were normalised to the individual intracranial volume, and we considered the mean value. Mean CT indices for 68 VOIs were also obtained. We considered a temporal meta-VOI as described above. Individual CT from each subregion of the meta-VOI were normalised by their surface area and averaged to obtain an individual thickness index for each participant.

Voxelwise maps of grey matter volume were obtained in MNI space; modulated by multiplying voxel values by non-linear components and smoothed with an 8 mm full-width at half-maximum (FWHM) Gaussian kernel using the voxel-based morphometry pipeline implemented in Computational Anatomy Toolbox (CAT12) via SPM12 software (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>).

[¹¹C]-PiB and [¹⁸F]-floratacipir PET imaging procedure

All subjects underwent [¹¹C]-PiB and [¹⁸F]-floratacipir PET within 4 months of baseline clinical assessment. MRI and PET scans were also performed within 4 months of each other. All PET examinations were performed at Service Hospitalier Frédéric Joliot (Orsay, CEA) on a high-resolution research tomograph (CTI/Siemens Molecular Imaging). PET acquisitions were performed at least between 40 and 60 min after injection of 338.9 \pm 56.8 MBq of [¹¹C]-PiB, and 80–100 min after injection of 373.3 \pm 30.9 MBq of [¹⁸F]-floratacipir.

The partial volume effect (PVE) was corrected by directly modelling the detector spatial resolution properties (point spread function modelling) in the image reconstruction algorithm,^{21,22} to realise

higher spatial resolution and, thus, reduced PVE without applying a standard partial volume correction technique.

Parametric images were created using BrainVisa software (<http://brainvisa.info>) on averaged images over 40–60 min after injection of [¹¹C]-PiB and over 80–100 min after injection of [¹⁸F]-flortaucipir. Standard uptake value ratio (SUV_r) parametric images were obtained by dividing each voxel by the corresponding value for the eroded (4 mm) cerebellar grey matter to avoid including the superior part of the cerebellar vermis, which is a site of [¹⁸F]-flortaucipir off-target binding, and to avoid PVE from the CSF or occipital cortex. VOIs were defined as previously described.²³

For tau-PET imaging, we considered the following regions: (i) a temporal meta-VOI composed of the amygdala, parahippocampus, fusiform gyri, inferior and middle temporal cortices¹⁸; (ii) the temporal lobes; (iii) the parietal lobes and (iv) the frontal lobes. We used the mean of the values obtained on the left and right sides.

For amyloid-PET imaging, we calculated a [¹¹C]-PiB GCI that represents the mean SUV_r of the subject's neocortical regions^{15 16} and also considered PiB binding in the precuneus and posterior cingulate.

The tau-PET and amyloid-PET parametric SUV_r images were also normalised to MNI space and smoothed with an 8 mm FWHM Gaussian kernel.

Statistical analysis

Characteristics of the participants and voxelwise correlations at baseline

The data were analysed using R V.3.6.1 (R Core Team, 2017). Differences between patients with AD and controls at baseline were assessed using analysis of covariance, and the trajectories of cognitive decline or atrophy progression over 2 years in patients with AD and controls were compared using linear mixed effects models (interaction between the group, ie, AD or control, and time, with subjects as a random intercept). Age and education (for neuropsychological variables) or age and sex (for imaging variables) were included as covariates.

We studied the voxelwise comparison of cortical atrophy and tau load at baseline, and of the progression of cortical atrophy during the follow-up period between patients with AD and controls, as well as the voxelwise relationships between baseline cognitive variables and PET imaging or grey matter volume without any prespecified VOI in patients with AD by using VoxelStats V.1.1.²⁴ We used a regression design and included age and the cognitive profile as covariates.

Predictive study

For the predictive analyses, we considered the following as putative predictors: baseline tau-PET (in the four VOIs specified above), PiB-PET (GCI, precuneus and posterior cingulate), CSF biomarkers (Aβ₄₂, t-tau and p-tau181) and MRI (hippocampal volume and CT in the temporal meta-VOI). For the imaging predictors, we performed both VOI and voxelwise analyses.

The relationships between each putative predictor and cognitive progression over 2 years (in terms of MMSE, memory score, instrumental score and executive score) were analysed in patients with AD by using mixed effects models with the cognitive scores as dependent variables and age, sex, APOE genotype, CDR sum of boxes (SOB), the cognitive profile (degree of impairment in instrumental functions, which could have influenced our results by impacting other cognitive domains) and the delay between lumbar puncture and PET as fixed effects. The model also included the interactions between the predictors and time, which

were the regressors of interest. A subject effect was included as a random intercept in the model.

The same model was also used to study the relationships between baseline tau-PET, PiB-PET and CSF biomarkers and the evolution of the hippocampal and inferomedial temporal atrophy over 2 years.

Separate models were built for each predictor and we verified that the residues were normally distributed. We performed Bonferroni corrections within each predictor for $n = (\text{number of modalities of each predictor} \times \text{number of outcome measures})$ tests. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

The mixed effects models that are described above were run at the voxel level by using VoxelStats V.1.1. We also ran the same mixed effects models with the individual voxelwise grey matter at baseline and after 2 years as dependent variables. A random field theory-based multiple comparison correction²⁵ was performed with a clusterwise threshold of $p < 0.001$ and a cluster-forming threshold of $p < 0.001$.

To further ensure that the disease severity, age and cognitive profile, which were considered covariates, did not influence our results, we repeated separate analyses in several subgroups: patients with a CDR score of 0.5 ($n = 27$), younger (< 70 years, $n = 19$) and older (≥ 70 years, $n = 17$) patients, and patients with relatively preserved instrumental functions ($n = 21$).

RESULTS

Characteristics of the participants and voxelwise correlations between cognition and tau-PET, amyloid-PET and grey matter volume at baseline

The subjects' clinical, cognitive and imaging characteristics at baseline and follow-up are summarised in [table 1](#). Only six patients with AD had a Fazekas score > 1 at baseline and only one of them progressed from Fazekas 2 to 3 during the follow-up. Among the patients with Fazekas 0 at baseline, only three progressed to Fazekas 1. All patients with Fazekas 1 at baseline who performed a second MRI remained stable. The voxelwise comparisons of cortical atrophy, tau load at baseline and of the progression of brain atrophy between patients with AD and controls are shown in the online supplemental figure 1. As expected, tau-PET tracer uptake is significantly higher in patients with AD than in controls in the temporoparietal and to a lesser extent frontal associative cortex.

We found a negative correlation between the instrumental score and tau-PET tracer uptake in the right medial parieto-occipital cortex. Correlations with the MMSE and memory or executive scores and between the cognitive variables and PiB uptake were non-significant.

We found a positive correlation between the memory score and the grey matter volume in the left medial temporal lobe and between the instrumental score and the grey matter volume in the right precuneus and inferior parietal, lateral occipital, superior temporal, middle temporal and supramarginal gyri. The positive correlations between the baseline MMSE score and the grey matter volume in the right prefrontal cortex and between the executive score and the grey matter volume in the right pars orbitalis did not persist after correction for multiple comparisons ($p < 0.001$, uncorrected).

Predictive study on cognitive outcomes

Tau-PET predictor

VOI analysis

We found a trend towards a significant relation between (i) tau tracer uptake in the parietal lobes and decline of the MMSE

Table 1 Main demographic, clinical, biological and imaging characteristics at baseline, and neuropsychological and MRI data at 1 and 2 years

		Baseline		1 year		2 years	
		Patients with AD n=36	Controls n=15	Patients with AD n=36	Controls n=14	Patients with AD n=31	Controls n=14
Demographic data	Age (years)	68.1 (6.7)	68.7 (3.6)	–	–	–	–
	Sex (F/M)	17/19	10/5	–	–	–	–
	Education (years)	14.9 (4.2)	14.9 (3.3)	–	–	–	–
	Disease duration (years)	4.6 (3.3)	NA	–	–	–	–
	Cholinesterase inhibitors (n)	29	–	Introduced in 2, discontinued in 2	–	Introduced in 1, discontinued in 1	–
	NMDA antagonists (n)	2	–	No change	–	No change	–
Functional status	CDR	0	15	0	14	0	14
		0.5	27	11	0	3	0
		1	9	22	0	19	0
		2	0	3	0	9	0
		3	0	0	0	0	0
	CDR sum of boxes	3.8 (1.9)	0	5.7 (2.3)	0	7.7 (3.3)	0
Neuropsychological assessment							
Global cognitive efficiency	MMSE (/30)	23.4 (3.3)*	28.8 (1)	20.8 (4.4)	29.3 (0.6)	17.5 (5.7)†	29.8 (0.4)
Memory score	FCSRT (free+total immediate and delayed recalls) (/128)	53.5 (27.5)*	109.7 (6.5)	38.8 (29.4)	111.7 (9.2)	23.9 (27.5)†	111.2 (6.2)
Instrumental score	(Naming+praxis+Rey figure copy) (/188)	166.3 (24.9)	185.6 (1.8)	154.5 (33.1)	185.9 (1.9)	140.2 (42.1)†	186 (2.5)
Executive score	(Digit spans+letter fluency 2 min+WAIS similarities)	42.4 (12.6)*	61.6 (8.8)	38.8 (16.3)	65.4 (11.6)	33.8 (18.6)†	64.4 (12.6)
Genetic status	APOE genotype (n with at least one E4 allele)	24	2	–	–	–	–
CSF biomarkers‡	Amyloid peptide (pg/mL)	471.8 (147.2)	NA	–	–	–	–
	Total tau (pg/mL)	677.3 (411.7)	NA	–	–	–	–
	Phospho-tau181 (pg/mL)	90.5 (41.6)	NA	–	–	–	–
Molecular PET imaging	PIB-PET SUVR (GCI)	2.86 (0.62)*	1.27 (0.08)	–	–	–	–
	PIB-PET SUVR (precuneus)	3 (0.59)*	1.26 (0.11)	–	–	–	–
	PIB-PET SUVR (posterior cingulate)	3.09 (0.67)*	1.42 (0.15)	–	–	–	–
	Tau-PET SUVR (inferomedial temporal meta-VOI)	2.39 (1)*	1.23 (0.11)	–	–	–	–
	Tau-PET SUVR (temporal lobes)	2.4 (1)*	1.24 (0.13)	–	–	–	–
	Tau-PET SUVR (parietal lobes)	2.3 (1.1)*	1.18 (0.13)	–	–	–	–
	Tau-PET SUVR (frontal lobes)	2 (0.9)*	1.24 (0.13)	–	–	–	–
MRI	Fazekas score (0/1/2/3)	21/9/5/1	10/4/1/0	–	–	–	–
	Mean normalised HV	2.00 (0.3)*	2.44 (0.24)	–	–	1.85 (0.28)†	2.38 (0.24)
	Mean inferomedial temporal VOI CT (mm)	2.52 (0.2)*	2.86 (0.12)	–	–	2.34 (0.2)†	2.85 (0.14)

*P<0.05 in the comparison with controls at baseline after Bonferroni correction for 16 tests.

†P<0.05 in the comparison of the 2-year trajectories between patients with AD and controls after Bonferroni correction for 6 tests.

‡Measured prior to inclusion in the study (mean delay of 1.8 years before the tau-PET exams).

APOE, apolipoprotein E; CDR, Clinical Dementia Rating scale; CSF, cerebrospinal fluid; CT, cortical thickness; FCSRT, free and cued selective reminding test; GCI, Global Cortical Index; HV, hippocampal volume (normalised to the intracranial volume); MMSE, Mini-Mental State Examination; NA, not available; NMDA, N-methyl-D-aspartate; PET, positron emission tomography; SUVR, standardised uptake value ratio; VOI, volume of interest; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale.

score (p=0.06), (ii) tau tracer binding in the temporal lobes and decline of the memory score (p=0.06), particularly on the left side (p=0.04) and (iii) tau tracer uptake in all the VOIs and decline of the instrumental and executive scores (all p<0.0016 except p=0.0048 in the parietal lobes for the executive score) (table 2).

Voxelwise analysis

We found significant associations between tau tracer binding (i) in the superior temporal gyrus and in the precuneus predominating on the left side and decline of the MMSE score, (ii) in

the left temporoparietal cortex and precuneus and decline of the memory score, (iii) in widespread cortical regions predominately in the left inferior parietal cortex and decline of the instrumental score and (iv) in cortical regions predominately in the frontal and anterior temporal cortices and decline of the executive score (figure 1).

Amyloid-PET predictor

No significant result was found for any cognitive component in either the VOI or voxelwise analyses, except for non-specific

Table 2 Results of the mixed effects models exploring the relation of each predictor with the longitudinal evolution of the four cognitive outcomes

Putative predictors	Cognitive outcomes											
	MMSE			Memory score			Instrumental score			Executive score		
	F value	t-value	AIC	F value	t-value	AIC	F value	t-value	AIC	F value	t-value	AIC
Time* Tau meta-VOI	7.36	-2.71	534.1	4.76	-2.18	891.4	28.6*	-5.35	902.8	17*	-4.12	761.4
Time* Tau temporal	8.1	-2.84	532.3	9.11	-3.02	886.2	21*	-4.59	908.4	18.2*	-4.27	760.6
Time* Tau parietal	8.25	-2.98	534.5	7.4	-2.72	887.6	34.8*	-5.9	896.1	14.6*	-3.81	764.1
Time* Tau frontal	6.9	-2.63	535.1	6.6	-2.57	890.3	22*	-4.69	907.9	19.3*	-4.39	759.7
Time* PiB GCI	0.16	-0.39	542.2	0.9	-0.93	893.3	1.46	-1.21	923.8	2.3	-1.53	773.9
Time* PiB precuneus	0.01	-0.11	534.7	0.14	-0.38	878.6	0.1	-0.32	903.4	0.8	-0.9	762.3
Time* PiB posterior cingulate	0.0029	0.05	534.6	0.026	0.16	878.5	0.56	0.75	902.9	0.27	-0.52	763.1
Time* CSF t-tau	5	-2.24	536.4	4.2	-2.04	888.6	3.1	-1.76	923.7	5.6	-2.36	772
Time* CSF p-tau181	4.6	-2.15	536.8	2.6	-1.6	890.7	3.6	-1.89	923.3	2	-1.43	775.5
Time* CSF Aβ42	0.14	-0.37	543.6	0.04	-0.19	895.4	8.8	2.96	914.2	0.5	0.71	777.1
Time* HV	3.93	-1.98	538.7	3.2	-1.79	893	5.7	-2.38	921.3	0.32	0.56	776.8
Time* CT	0.81	0.9	543	0.75	0.86	894.8	0.05	0.22	926.8	10*	3.16	767.2

*P<0.05 with Bonferroni correction for 16 tests for the tau-PET predictor, 12 tests for the PiB-PET predictor, 12 tests for the CSF biomarkers and 8 tests for the MRI predictor.

†P<0.05 on the left side.

AIC, Akaike information criterion; Aβ42, amyloid peptide 42; CSF, cerebrospinal fluid; CT, cortical thickness; GCI, Global Cortical Index; HV, hippocampal volume (normalised with respect to the intracranial volume); MMSE, Mini-Mental State Examination; PET, positron emission tomography; p-tau181, phosphorylated tau protein; t-tau, total tau protein; VOI, volume of interest.

associations with PiB binding in the occipital lobes (table 2, figure 1).

MRI predictor

VOI analysis

No significant association was found between any of the regional cortical volumes and cognitive decline, except between the CT in the temporal meta-VOI and decline in the executive score ($p=0.01$) (table 2).

Voxelwise analysis

We found limited associations between decline of the MMSE score and the grey matter volume in a restricted area within the left inferior temporal gyrus and between decline of the

instrumental score and the grey matter volume in a restricted area within the left parietal lobe (figure 1).

CSF biomarker predictors

No significant association was found for any cognitive component with the CSF biomarkers (table 2).

Subgroup predictive analyses

Considering only the subgroup of patients with a CDR score of 0.5 and considering younger (<70 years) patients and older (≥ 70 years) patients separately, or the subgroup of patients with relatively preserved instrumental functions did not significantly affect our results (figure 2).

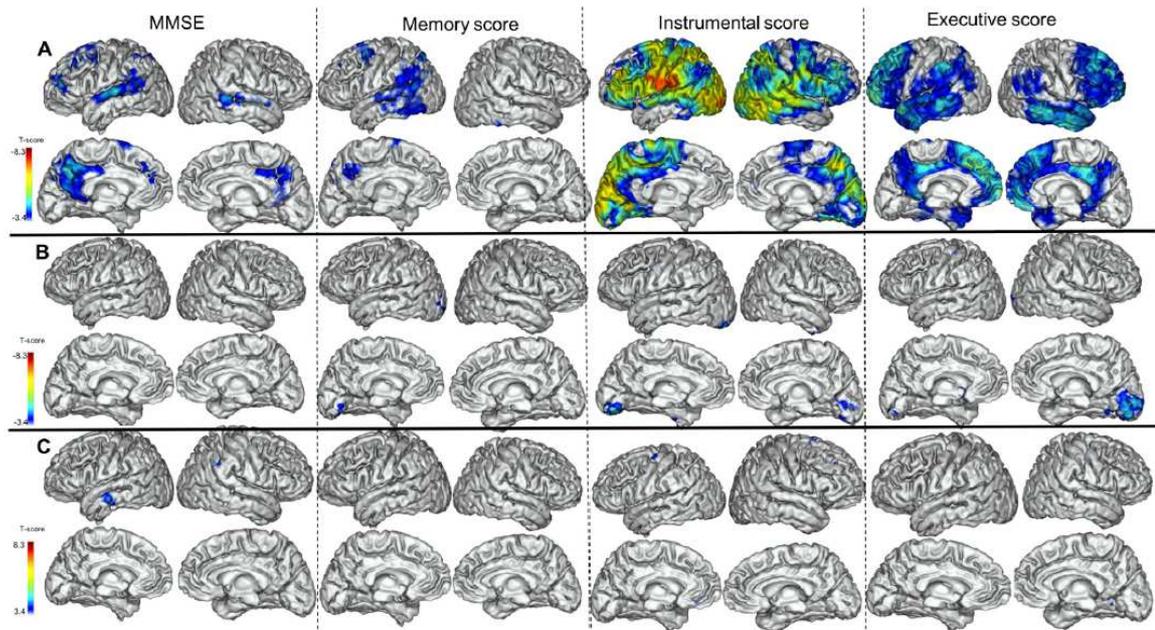


Figure 1 Results of the voxelwise predictive analysis that show the association between baseline tau-PET binding (A), PiB-PET binding (B) and grey matter volume (C) and the evolutions of the four cognitive outcomes over 2 years: MMSE, memory score, instrumental score and executive score (projection on the three-dimensional MRI MNI template). Random field theory-based multiple comparison correction with a clusterwise threshold of $p<0.001$ and a cluster-forming threshold of $p<0.001$. MMSE, Mini-Mental State Examination; PET, positron emission tomography.

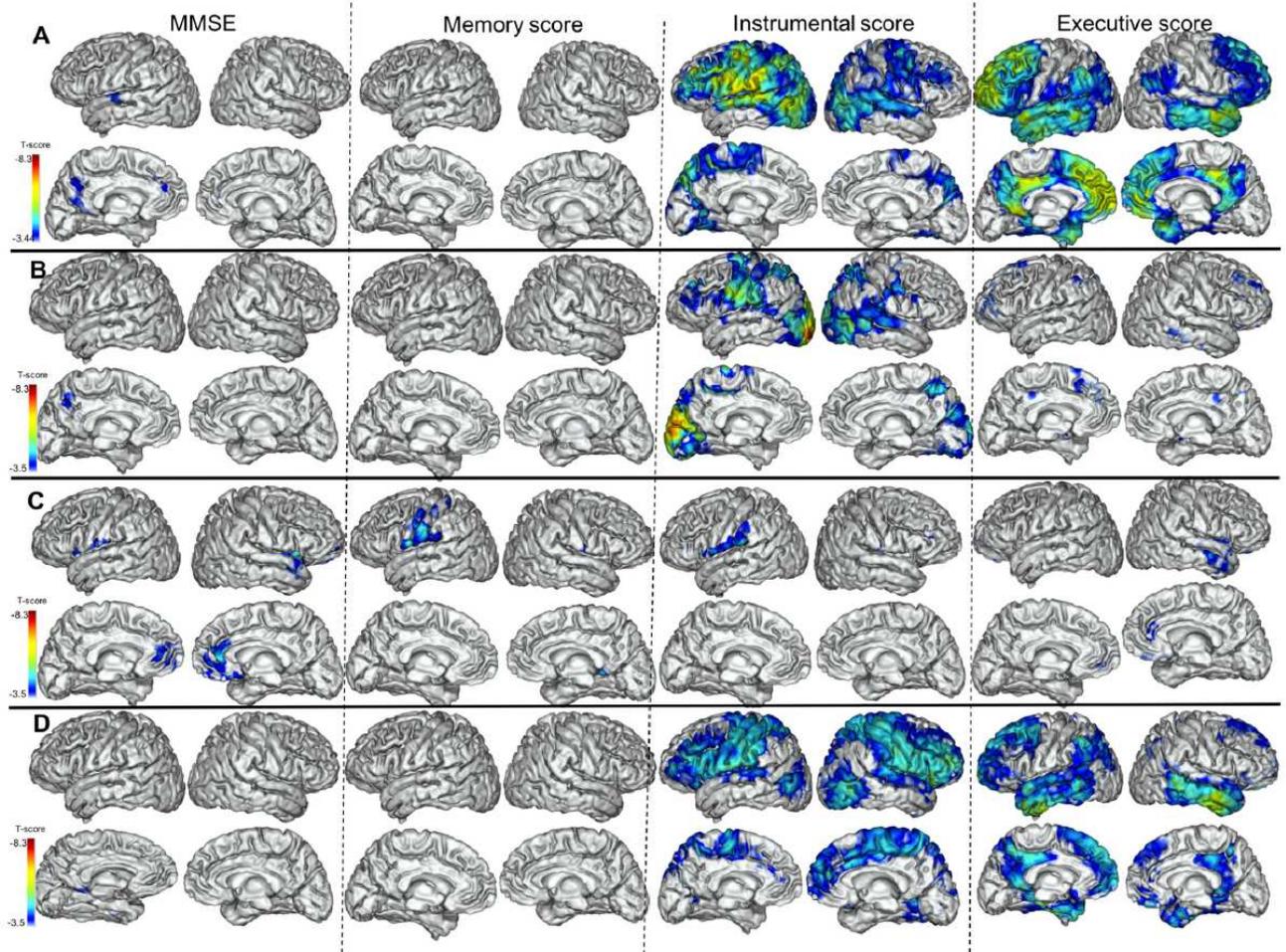


Figure 2 Results of the voxelwise predictive analysis that show the association between baseline tau-PET binding and the evolutions of the four cognitive outcomes over 2 years: MMSE, memory score, instrumental score and executive score in the patients with Clinical Dementia Rating=0.5 (A), in the patients younger than 70 years (B), in the older patients (C) and in the patients with relatively preserved instrumental functions (D) (projection on the three-dimensional MRI MNI template). Random field theory-based multiple comparison correction with a clusterwise threshold of $p < 0.001$ and a cluster-forming threshold of $p < 0.001$. MMSE, Mini-Mental State Examination; PET, positron emission tomography.

Predictive study on MRI regional cortical atrophy outcomes

Tau-PET predictor

VOI analysis

No significant relation was found between tau-PET and the evolution of hippocampal atrophy. We found a significant association between tau tracer binding in the right temporal and parietal lobes and atrophy progression in the right inferomedial temporal VOI ($p=0.03$) (table 3).

Voxelwise analysis

We found a mild association between initial tau tracer binding in the right medial temporal lobe and decrease in the right hippocampal volume, and a more pronounced association between initial tau tracer binding in the superior temporal gyri and decrease in ipsilateral inferomedial temporal CT. When considering the grey matter volume in the whole brain at the voxel level, we also found an association between tau tracer binding and the progression of cortical atrophy in distributed areas of the superior temporal, parietal and frontal association cortices (figure 3).

Amyloid-PET predictor

Using both VOI and voxelwise analyses, we found no significant association between PiB binding and cortical atrophy progression (table 3, figure 3).

CSF biomarker predictors

The VOI analysis did not yield any significant results (table 3). In the voxelwise analysis, we found only an association between CSF τ -tau and atrophy progression in circumscribed areas of the parietal lobes (figure 3).

DISCUSSION

To study the prognostic value of tau-PET imaging in early AD, we investigated the inter-relationships between regional tau binding at baseline and cognitive decline during 2 years of follow-up. For the cognitive outcomes, in addition to the MMSE, we considered three main cognitive components, namely memory, instrumental functions and executive functions, by pooling specified neuropsychological scores as previously described.¹⁷ We confirmed that each score of these distinct cognitive components correlated

Table 3 Results of the mixed effects models exploring the relation of each predictor with the longitudinal evolution of the average hippocampal volume and mean cortical thickness in the temporal meta-VOI

Putative predictors	MRI outcomes					
	Average HV			Mean CT in the temporal meta-VOI		
	F value	t-value	AIC	F value	t-value	AIC
Time*Tau meta-VOI	3.1	-1.77	-52.8	5.7	-2.39	-67.4
Time*Tau temporal	2	-1.41	-51.8	8*	-2.83	-69
Time*Tau parietal	0.45	-0.67	-50.6	8.7†	-2.95	-69.3
Time*Tau frontal	1.6	-1.26	-52.1	7.1	-2.67	-68.5
Time*PiB GCI	1.4	-1.2	-51.2	1.8	1.35	-62.8
Time*PiB precuneus	3.46	-1.86	-54.5	0.52	0.72	-63.5
Time*PiB posterior cingulate	2.69	-1.64	-53.7	1.8	1.34	-65.2
Time*CSF t-tau	0.5	-0.71	-51.2	1.3	-1.12	-61.1
Time*CSF p-tau181	0.7	-0.83	-51.9	0.29	-0.54	-60.2
Time*CSF Aβ42	1.5	-1.22	-55.6	0.04	0.19	-61.8

*P<0.05 on the right side.

†P<0.05 with Bonferroni correction for eight tests for the tau-PET predictor, six tests for the PiB-PET and for the CSF biomarkers predictors.

Aβ42, amyloid peptide 42; CSF, cerebrospinal fluid; CT, cortical thickness; GCI, Global Cortical Index; HV, hippocampal volume (normalised with respect to the intracranial volume); PET, positron emission tomography; p-tau181, phosphorylated tau protein; t-tau, total tau protein; VOI, volume of interest.

with the grey matter volume in corresponding brain regions, namely, the left medial temporal lobe for the memory score, the parietal lobes for the instrumental score and the frontal lobes for the executive score, as previously described using sulcal morphology parameters in AD.¹⁷

In accordance with our hypothesis, tau tracer binding at baseline was associated with the cognitive decline in various brain areas depending on each cognitive component: (a) decline of the verbal episodic memory score was associated with tau tracer binding in the left temporal lobe, (b) decline of the instrumental score with tau tracer binding in the inferior parietal cortex and (c) decline of the executive score with tau tracer binding in the frontal and anterior temporal cortices. In addition, global cognitive decline was associated with initial tau tracer binding in the superior temporal gyrus and precuneus predominately on the left side.

In contrast, no significant relationship was observed between cognitive decline and initial amyloid load, regional cortical atrophy or CSF biomarker levels.

To complete the study of the predictive value of tau imaging, we also considered AD-specific MRI outcomes (progression of hippocampal and cortical atrophy in an inferomedial temporal VOI) and found a relation between baseline tau tracer binding in the superior temporal gyrus and subsequent atrophy in the inferomedial temporal VOI. The voxelwise analysis also showed associations between tau tracer binding and subsequent cortical atrophy in the superior temporal, parietal and frontal association cortices, as reported in previous studies.^{7, 26, 27}

We considered a group of well-characterised patients with AD based on clinical-biological criteria, which was quite homogeneous in terms of functional impairment at baseline. Since age and initial clinical severity are associated with cognitive decline

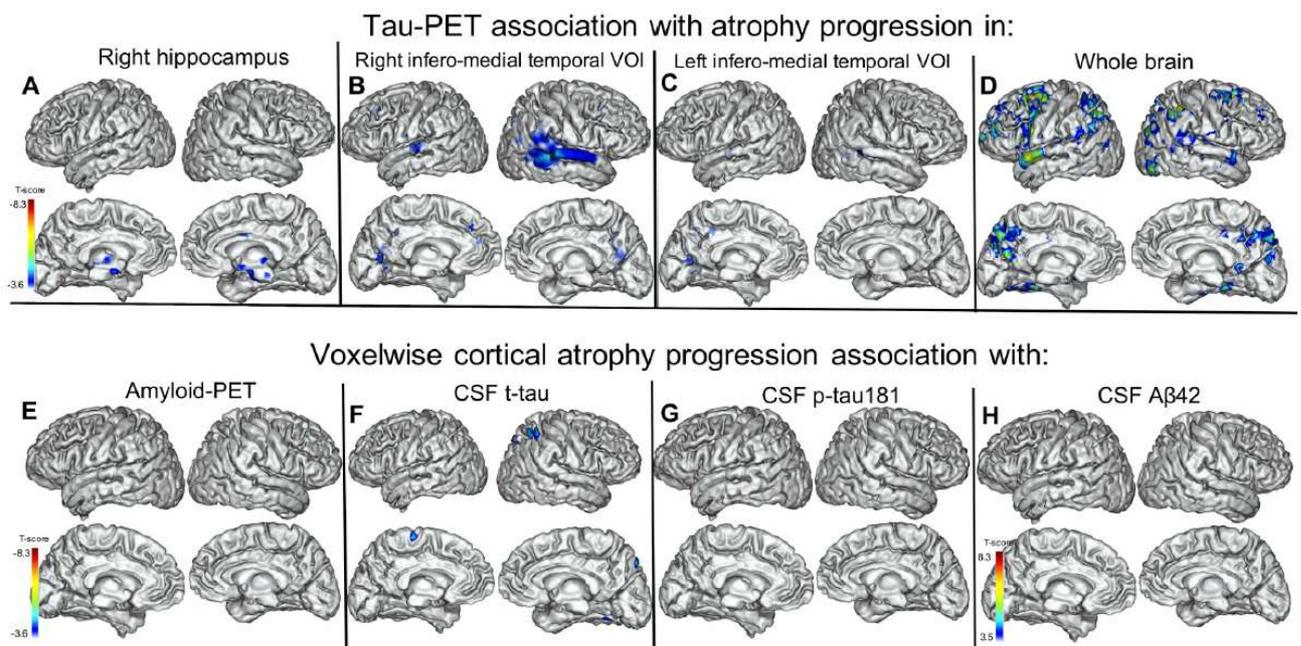


Figure 3 Results of the voxelwise predictive analysis that show the association between baseline tau-PET binding and progression of right hippocampal atrophy (A), progression of atrophy in the right inferomedial temporal VOI (B), progression of atrophy in the left inferomedial temporal VOI (C), progression of voxelwise cortical atrophy (D) and the associations between PiB binding (E), CSF t-tau (F), CSF p-tau181 (G) and CSF Aβ42 (H) and progression of voxelwise cortical atrophy (projection on the three-dimensional MRI MNI template). Random field theory-based multiple comparison correction with a clusterwise threshold of $p < 0.001$ and a cluster-forming threshold of $p < 0.001$. Aβ42, amyloid peptide 42; CSF, cerebrospinal fluid; PET, positron emission tomography; p-tau181, phosphorylated tau protein; VOI, volume of interest.

and tau load severity, we included age and CDR-SOB as covariates in all analyses. In addition, we verified that our results were not significantly affected when we ran our statistical models on prodromal AD (CDR=0.5), on the younger and older patient subgroups separately, or on patients with relatively preserved instrumental functions. We also considered other factors that could influence cognitive progression and the accumulation rate of tau pathology, especially sex and APOE genotype, as covariates. The cerebrovascular component leading to white matter damage is also important to consider, as it could interfere with our results by contributing to cognitive decline. However, this does not seem to have played a significant role in our cohort as only four patients experienced an increase in their Fazekas score, which most often went from 0 to 1 during the follow-up period.

It appears that tau-PET imaging outperforms PiB-PET and CSF biomarkers in predicting cognitive decline in AD. We did not find any association between CSF tau levels and cognitive decline. CSF t-tau or p-tau181 and tau-PET imaging capture different aspects of tau pathology,²⁸ and the elevation of CSF p-tau181 precedes tau-PET positivity in AD.²⁹ It has also been suggested that CSF p-tau181 may increase in the early phase of AD, and subsequently decrease in symptomatic patients,²⁸ which could alter the prognostic value of CSF p-tau181, even though lumbar puncture was performed on average almost 2 years before tau-PET imaging in our patients. This delay, which could play a role in the observed difference in prognostic value between CSF biomarkers and tau-PET, was considered a covariate in our analyses.

The higher correlation of grey matter volume with baseline cognition than that of tau tracer binding, which was more closely related to subsequent cognitive decline, is consistent with the hypothesis that tau-PET imaging reflects the tau pathology that precedes neurodegeneration.⁶

More specifically, we found a correspondence between the brain regions in which the association of tau tracer binding with cognitive decline was the highest and the specific cognitive domains studied. This is consistent with the idea that tau-PET imaging anticipates neurodegeneration and subsequent cognitive decline in various brain regions according to the cognitive domain that is considered. This assertion is reinforced by the association found between baseline tau tracer binding and subsequent cortical atrophy in the superior temporal, parietal and frontal association cortices, which are the regions that correspond to high Braak stages, in which cortical atrophy is posited to increase with disease progression.

Our results also raise the issue of suitable measures of cognitive decline, as tests that address global cognition are probably not the best suited for capturing decline in early stages of AD.³⁰ It has been suggested that tests that address more specific cognitive domains could be more sensitive. Our results are in accordance with this assertion, as declines in the instrumental and executive scores and, to a lesser extent, of the memory score were more closely related to baseline tau tracer binding than was decline in the MMSE score. Our results suggest that cognitive tests that assess word naming, gestural praxis and visuospatial abilities could be relevant tools for monitoring the evolution of the disease.

This study has several limitations, especially the relatively small sample size. In addition, it would be interesting to perform these analyses with FDG-PET data to better study the relation between tau pathology and neurodegeneration, as hypometabolism is more closely related to tau tracer binding than CT or grey matter volume.³¹ The prognostic value of tau-PET imaging should also be compared with those of new plasmatic markers,

as plasma p-tau181 and p-tau217 have been suggested to have prognostic value.^{32–34}

The present study suggests that tau tracer binding anticipates cognitive decline in AD in domain-specific brain areas, which was not found with the other considered biomarkers, and confirms the relation between tau-PET imaging and the progression of brain atrophy that was reported in previous works. Understanding which protein is the major driving force of neurodegeneration and cognitive decline is highly relevant for the development and testing effective therapies. These results provide important insights into the major role of tau pathology in symptomatic AD progression and, more specifically, the interaction between the *in vivo* assessment of tau burden and neurodegeneration, and are of the utmost importance for better understanding the clinical heterogeneity of the disease and developing new prognostic markers that will help improve the design of therapeutic trials.

Author affiliations

¹Department of Neurology of Memory and Language, GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences, Hôpital Sainte-Anne, Paris, France

²Université de Paris, Paris, France

³Université Paris-Saclay, BioMaps, Service Hospitalier Frédéric Joliot CEA, CNRS, Inserm, Orsay, France

⁴McGill University Research Centre for Studies in Aging, Montreal, Quebec, Canada

⁵Equipe de Statistique Appliquée, ESPCI Paris, PSL Research University, INSERM, UMRS 1158 Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, 10 rue Vauquelin, Paris, France

⁶Centre d'évaluation Troubles Psychiques et Vieillesse, GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences, Hôpital Sainte-Anne, Paris, France

⁷Université Paris-Saclay, UNIACT, Neurospin, Joliot Institute, CEA, Gif sur Yvette, France

Acknowledgements The authors are grateful to the chemical/radiopharmaceutical and nursing staff of the Service Hospitalier Frédéric Joliot for the synthesis of [¹¹C]-PiB and [¹⁸F]-flortaucipir and patient management during PET acquisition, respectively, and the staff of the Centre de Neuroimagerie de Recherche (CENIR), Salpêtrière Hospital for patient management during MRI acquisition. We are also indebted to AVID Radiopharmaceuticals for their support in supplying the flortaucipir precursor and chemistry production advice.

Contributors JL, MS and MB designed the work; acquired, analysed and interpreted the data and drafted the manuscript. PO analysed and interpreted the data, revised the manuscript and approved its final version. MT analysed and interpreted the data, revised the manuscript and approved its final version. CT and IR were involved in data analysis, revised the manuscript and approved its final version. PG, FC and MM were involved in data acquisition, revised the manuscript and approved its final version. Authors responsible for the overall content as the guarantors: JL and MS

Funding This study was funded by French Ministry of Health grant (PHRC-2013-0919), CEA (no award/grant number), Fondation pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer (no award/grant number), Institut de Recherches Internationales Servier (no award/grant number), France-Alzheimer (no award/grant number).

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not applicable.

Ethics approval The Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes Ile-de-France VI) approved the study (Protocole n° 13-15). All subjects provided written informed consent.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available on reasonable request.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

ORCID iDs

Julien Lagarde <http://orcid.org/0000-0002-2018-261X>

Pauline Olivier <http://orcid.org/0000-0002-4543-844X>

REFERENCES

- Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, et al. Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol* 2015;14:114–24.
- Chien DT, Bahri S, Szardenings AK, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F-18]-T807. *J Alzheimers Dis* 2013;34:457–68.
- Marquié M, Normandin MD, Vanderburg CR, et al. Validating novel tau positron emission tomography tracer [F-18]-AV-1451 (T807) on postmortem brain tissue. *Ann Neurol* 2015;78:787–800.
- Mehta RI, Schneider JA. What is 'Alzheimer's disease'? The neuropathological heterogeneity of clinically defined Alzheimer's dementia. *Curr Opin Neurol* 2021;34:237–45.
- Wallin AK, Blennow K, Zetterberg H, et al. CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. *Neurology* 2010;74:1531–7.
- Iaccarino L, La Joie R, Edwards L, et al. Spatial relationships between molecular pathology and neurodegeneration in the Alzheimer's disease continuum. *Cereb Cortex* 2021;31:1–14.
- La Joie R, Visani AV, Baker SL, et al. Prospective longitudinal atrophy in Alzheimer's disease correlates with the intensity and topography of baseline tau-PET. *Sci Transl Med* 2020;12:eaau5732.
- Chiotis K, Savitcheva I, Poulakis K, et al. [¹⁸F]THK5317 imaging as a tool for predicting prospective cognitive decline in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 2021;26:5875–87.
- Malpetti M, Kievit RA, Passamonti L, et al. Microglial activation and tau burden predict cognitive decline in Alzheimer's disease. *Brain* 2020;143:1588–602.
- Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Predicting future rates of tau accumulation on PET. *Brain* 2020;143:3136–50.
- Pontecorvo MJ, Devous MD, Kennedy I, et al. A multicentre longitudinal study of flortaucipir (18F) in normal ageing, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia. *Brain* 2019;142:1723–35.
- Ossenkuppe R, Smith R, Mattsson-Carlgren N, et al. Accuracy of tau positron emission tomography as a prognostic marker in preclinical and prodromal Alzheimer disease: a head-to-head comparison against amyloid positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *JAMA Neurol* 2021;78:961–71.
- Biel D, Brendel M, Rubinski A, et al. Tau-PET and in vivo Braak-staging as prognostic markers of future cognitive decline in cognitively normal to demented individuals. *Alzheimers Res Ther* 2021;13:137.
- Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, et al. The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean? *Alzheimers Dement* 2014;10:713–23.
- de Souza LC, Corlier F, Habert M-O, et al. Similar amyloid- β burden in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. *Brain* 2011;134:2036–43.
- Hamelin L, Lagarde J, Dorothée G, et al. Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using 18F-DPA-714 PET imaging. *Brain* 2016;139:1252–64.
- Bertoux M, Lagarde J, Corlier F, et al. Sulcal morphology in Alzheimer's disease: an effective marker of diagnosis and cognition. *Neurobiol Aging* 2019;84:41–9.
- Grober E, Buschke H, Crystal H, et al. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988;38:900–3.
- Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Defining imaging biomarker cut points for brain aging and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2017;13:205–16.
- Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, et al. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage* 2012;61:1402–18.
- Sureau FC, Reader AJ, Comtat C, et al. Impact of image-space resolution modeling for studies with the high-resolution research tomograph. *J Nucl Med* 2008;49:1000–8.
- Varrone A, Sjöholm N, Eriksson L, et al. Advancement in PET quantification using 3D-OP-OSEM point spread function reconstruction with the HRRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1639–50.
- Lagarde J, Olivier P, Caillé F, et al. [¹⁸F]-AV-1451 tau PET imaging in Alzheimer's disease and suspected non-AD tauopathies using a late acquisition time window. *J Nucl Med* 2019;266:3087–97.
- Mathotaarachchi S, Wang S, Shin M, et al. VoxelStats: a Matlab package for multi-modal voxel-wise brain image analysis. *Front Neuroinform* 2016;10:20.
- Brett M, Penny W, Kiebel S. An introduction to Random Field Theory. In: Frackowiak RSJ, Friston K, Frith C, et al, eds. *Human brain function*. 2nd edition. London: Academic Press, 2004: 867–80.
- Das SR, Xie L, Wisse LEM, et al. Longitudinal and cross-sectional structural magnetic resonance imaging correlates of AV-1451 uptake. *Neurobiol Aging* 2018;66:49–58.
- Gordon BA, McCullough A, Mishra S, et al. Cross-sectional and longitudinal atrophy is preferentially associated with tau rather than amyloid β positron emission tomography pathology. *Alzheimers Dement* 2018;10:245–52.
- La Joie R, Bejanin A, Fagan AM, et al. Associations between [¹⁸F]AV1451 tau PET and CSF measures of tau pathology in a clinical sample. *Neurology* 2018;90:e282–90.
- Meyer P-F, Pichet Binette A, Gonneaud J, et al. Characterization of Alzheimer disease biomarker discrepancies using cerebrospinal fluid phosphorylated tau and AV1451 positron emission tomography. *JAMA Neurol* 2020;77:508–16.
- Jutten RJ, Sikkes SAM, Amariglio RE. Identifying Sensitive Measures of Cognitive Decline at Different Clinical Stages of Alzheimer's Disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2020:1–13.
- Whitwell JL, Graff-Radford J, Tosakulwong N, et al. Imaging correlations of tau, amyloid, metabolism, and atrophy in typical and atypical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:1005–14.
- Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *Lancet Neurol* 2020;19:422–33.
- Janelidze S, Berron D, Smith R, et al. Associations of plasma Phospho-Tau217 levels with tau positron emission tomography in early Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2021;78:149–56.
- Pereira JB, Janelidze S, Stomrud E, et al. Plasma markers predict changes in amyloid, tau, atrophy and cognition in non-demented subjects. *Brain* 2021;144:2826–36.

4.5. Discussion

4.5.1. Principaux résultats de l'étude

Cette étude confirme tout d'abord le lien entre la TEP tau initiale et l'évolution de l'atrophie cérébrale sur 2 ans, comme cela a été rapporté dans d'autres études (La Joie et al., 2020 ; Das et al., 2018 ; Gordon et al., 2018), mais surtout avec l'évolution cognitive évaluée dans différents domaines cognitifs, et en combinant une approche en régions d'intérêt et des analyses sur cerveau entier sans a priori régional. Nous confirmons donc tout d'abord la valeur prédictive de la TEP tau sur l'évolution cognitive dans la MA contrairement aux autres biomarqueurs utilisés couramment, à savoir l'imagerie amyloïde, les biomarqueurs du LCS et l'IRM cérébrale. De plus, nous avons constaté que pour chaque domaine cognitif ces associations entre TEP tau et évolution des troubles prédominent dans les régions cérébrales qui leur sont classiquement associées : lobe temporal gauche pour la mémoire épisodique verbale, lobes pariétaux pour les fonctions instrumentales, et lobes frontaux pour les fonctions exécutives.

4.5.2. Importance des tests cognitifs utilisés

Il semble que le fait de recourir à des tests cognitifs plus spécifiques permette d'améliorer la capacité à détecter l'évolution cognitive dans les phases débutantes de la MA par rapport aux échelles de cognition plus globales (Jutten et al., 2020 ; Mura et al., 2021). Nos résultats semblent aller dans ce sens, en montrant des relations plus fortes entre la TEP tau et l'évolution du score instrumental ou exécutif, et dans une moindre mesure du score de mémoire, par rapport au MMSE, ce qui suggère que l'évaluation des fonctions instrumentales en prenant en compte le langage, les praxies et les capacités visuo-spatiales pourrait être pertinente pour le suivi de l'évolution de la MA au stade léger.

4.5.3. Enseignements concernant la relation entre biomarqueurs du LCS et TEP tau

Concernant les biomarqueurs du LCS, ce résultat conforte l'idée que la TEP tau et les dosages de la protéine tau, et surtout de la protéine P-tau181, reflètent des aspects différents de la pathologie tau (La Joie et al., 2018), l'élévation de la protéine P-tau181 dans le LCS précédant la positivité de la TEP tau dans la MA (Meyer et al., 2020). Il a même été suggéré

qu'alors que la TEP-tau continue d'évoluer dans le temps à la phase symptomatique de la maladie au cours de l'aggravation des symptômes, la protéine P-tau181 pourrait augmenter à la phase pré-symptomatique, puis se stabiliser, voire diminuer à partir de l'apparition des symptômes (La Joie et al., 2018), ce qui pourrait altérer sa valeur prédictive chez des patients symptomatiques. Cela explique sans doute en partie notre résultat, même si la ponction lombaire a été réalisée en moyenne presque 2 ans avant les examens TEP chez nos patients, ce délai ayant été considéré comme une covariable dans nos analyses.

4.5.4. Enseignements concernant la relation entre tauopathie et neurodégénérescence

Sur le plan physiopathologique, nos résultats suggèrent que la tauopathie telle que mesurée par l'imagerie tau en TEP précède la neurodégénérescence matérialisée par l'atrophie cérébrale et le déclin cognitif (Iaccarino et al., 2021). Alors que chez nos patients, les corrélations avec la cognition à l'inclusion étaient plus fortes pour le volume de la substance grise mesuré par l'IRM que pour la TEP-tau, on observe la relation inverse concernant l'évolution des troubles cognitifs dans le temps, avec une très forte association pour la TEP-tau, qui n'est pas retrouvée pour l'IRM. De plus, ces associations pour chaque domaine cognitif se font préférentiellement dans les régions cérébrales qui leur sont classiquement associées : lobe temporal gauche pour la mémoire épisodique verbale, lobes pariétaux pour les fonctions instrumentales, et lobes frontaux pour les fonctions exécutives. Cela permet d'affiner la relation topographique entre lésions tau et évolution cognitive, et est cohérent avec ce qui a été retrouvé pour l'évolution de l'atrophie corticale, avec une correspondance entre la tauopathie et l'évolution de l'atrophie dans les régions mêmes où celle-ci survient (lobes temporaux dans l'analyse en VOIs, et cortex temporal, et surtout pariétal et frontal associatif dans l'analyse sur cerveau entier). Ces informations sont importantes, car, quoique ce résultat soit plutôt cohérent et attendu sur la base des données issues d'études transversales, il n'a jamais été démontré de façon aussi directe et détaillée à partir de données cognitives longitudinales.

4.5.5. Forces de l'étude

Les quelques études qui se sont intéressées à cette question jusqu'à présent ont le plus souvent considéré des régions cérébrales circonscrites, et des mesures de l'efficacité

cognitive globale, sans prendre en compte des domaines cognitifs plus spécifiques (Chiotis et al., 2020 ; Malpetti et al., 2020a ; Jack et al., 2020 ; Pontecorvo et al., 2019 ; Ossenkoppele et al., 2021a ; Biel et al., 2021 ; Bucci et al., 2021). Le fait de considérer des domaines cognitifs plus spécifiques que la simple efficacité cognitive globale nous a probablement permis de gagner en sensibilité, et d'obtenir des informations plus fines d'un point de vue physiopathologique. Nous nous sommes basés sur des scores composites validés sur une cohorte indépendante comme correspondant bien à des sous-groupes distincts, corrélés de surcroît à l'atrophie dans des régions cérébrales classiquement associées à ces différentes fonctions (lobe temporal pour la mémoire, lobe pariétal pour les fonctions instrumentales, et lobe frontal pour les fonctions exécutives) (Bertoux et al., 2019), ces corrélations ayant d'ailleurs été confirmées chez nos patients, quoique de façon sans doute moins prononcée que dans l'étude précédente du fait d'un nombre de sujets plus faible, et d'une méthode d'analyse IRM probablement moins sensible que la morphologie des sillons corticaux utilisée précédemment (Mangin et al., 2004 ; Liu et al., 2013).

Nous avons également pris garde de considérer d'autres facteurs confondants potentiels dans nos analyses, même si notre population était relativement homogène en ce qui concerne le degré global d'altération cognitive et fonctionnelle à l'inclusion. Parmi les facteurs pouvant impacter l'évolutivité clinique de la maladie et l'intensité ou la topographie de la tauopathie, nous avons en effet tenu compte de l'âge des patients, de même que de la sévérité globale de la maladie estimée par la CDR-SOB, ainsi que du phénotype clinique, en considérant le degré d'atteinte des fonctions instrumentales (notamment le langage), qui peuvent impacter d'autres domaines cognitifs, et avons ainsi distingué les patients dont les fonctions instrumentales étaient relativement préservées, et dont l'atteinte prédominait sur la mémoire épisodique, et ceux dont l'atteinte des fonctions instrumentales était plus marquée. En plus d'intégrer ces paramètres en tant que covariables dans nos modèles statistiques, nous avons effectué des analyses séparées dans les sous-groupes de patients avec une CDR à 0.5, chez les patients < ou > 70 ans, et chez ceux présentant des fonctions instrumentales relativement préservées, pour nous assurer que nos résultats n'étaient pas significativement affectés par ces paramètres. Nous avons également considéré comme covariables d'autres facteurs pouvant influencer sur le dépôt de la protéine tau chez les patients, à savoir le sexe et le génotype *ApoE* (Therriault et al., 2020 ; Yan et al., 2021). Les traitements médicamenteux et l'évolution des lésions de la substance blanche d'origine micro-vasculaire au cours du suivi ont également été pris en compte, mais ne semblaient pas impacter significativement les résultats au sein de notre cohorte.

4.5.6. Limites de l'étude

Notre étude a bien entendu des limites, à commencer par l'effectif relativement faible, même si cela ne nous a pas empêchés d'obtenir des résultats significatifs dans les analyses prédictives. Pour renforcer l'utilité de ces résultats en pratique clinique, il faudra explorer davantage le lien entre imagerie TEP tau et déclin fonctionnel, car nous n'avons pas obtenu de résultat significatif en considérant l'évolution de la CDR-SOB. D'autres outils seront sans doute nécessaires afin de mieux apprécier cette dimension.

Conclusions et Perspectives

1. Synthèse des principaux résultats

Ce travail de thèse avait pour objet l'étude du diagnostic physiopathologique et du pronostic des maladies neurodégénératives cognitives corticales par l'utilisation couplée de l'imagerie amyloïde et tau en TEP afin d'en préciser l'utilité dans la MA et les maladies apparentées. Ce domaine constitue un champ de recherche très actif actuellement, dans lequel un certain nombre de progrès importants ont été réalisés ces dernières années, mais où de nombreuses problématiques restent en suspens (Wolters et al., 2021a). Nous avons tenté d'apporter notre contribution à ce questionnement en nous concentrant sur trois aspects principaux : (1) l'apport de la TEP amyloïde et tau en tant que marqueurs diagnostiques pour préciser l'hétérogénéité moléculaire d'un phénotype clinique fréquent et bien défini : le syndrome amnésique de type hippocampique, (2) l'apport de la TEP tau pour détecter des tauopathies non MA, en adoptant une méthode de quantification originale inspirée par des travaux précédents sur la cinétique du traceur (Barret et al., 2017), et (3) la valeur de l'imagerie tau en tant que marqueur pronostique dans la MA, ce qui nous a permis de discuter la question physiopathologique de la relation *in vivo* entre la charge tau mesurée en TEP et la neurodégénérescence.

Dans la première partie de ce travail, nous avons étudié l'hétérogénéité moléculaire du syndrome amnésique de type hippocampique, en distinguant les patients répondant aux critères physiopathologiques de MA définis par la TEP, de ceux ne répondant pas aux critères de MA, qui ont de ce fait été étiquetés en tant que SNAP. La sévérité du syndrome amnésique et de l'atrophie hippocampique étaient similaires entre les MA et les SNAP, les SNAP étant légèrement plus âgés que les MA. Les patients MA et SNAP présentaient des profils d'atrophie corticale un peu différents à l'inclusion, avec une atteinte à prédominance

temporo-pariétale dans la MA, et une atteinte un peu moins prononcée à prédominance frontale chez les patients SNAP. Nous avons également constaté des trajectoires cognitives et d'atrophie cérébrale distinctes entre ces groupes au cours du suivi longitudinal, avec un déclin cognitif plus prononcé concernant la mémoire épisodique et la dénomination, et une progression de l'atrophie plus marquée au niveau des hippocampes et plus largement des lobes temporaux dans la MA, alors que le déclin cognitif était moindre et la progression de l'atrophie corticale, globalement moins prononcée, prédominait plutôt dans les régions frontales chez les patients SNAP.

Nous avons également pu déterminer l'apport de l'imagerie tau par rapport à la TEP amyloïde et/ou aux biomarqueurs protéiques du LCS. Elle permet tout d'abord d'aider à reclasser en tant que MA des patients ayant une charge tau relativement limitée, et dont les biomarqueurs protéiques peuvent être ambigus ou plutôt non en faveur d'une MA. Elle permet également, par l'étude systématique de plusieurs sous-régions au sein des lobes temporaux internes, de détecter chez des patients du groupe SNAP une tauopathie circonscrite au cortex entorhinal et à l'amygdale, qui pourrait être évocatrice de PART. Cela est conforté par le profil de l'imagerie TEP tau longitudinale à 2 ans qui montre la persistance de l'élévation de la fixation du ligand tau dans ces régions, sans observer d'extension de cette possible tauopathie à d'autres régions corticales, contrairement à ce qui a été constaté chez les patients MA. Ces résultats soulignent l'intérêt de l'imagerie tau dans la caractérisation de l'hétérogénéité moléculaire de certains phénotypes cliniques bien définis au stade de troubles cognitifs légers, avec des conséquences probables en termes de pronostic et de thérapeutique chez ces patients.

Nous nous sommes également demandé si la TEP tau pourrait permettre de détecter des tauopathies non MA, les données de la littérature restant équivoques sur ce sujet. Plusieurs études ont souligné une affinité moindre du flortaucipir pour ces lésions tau que pour celles caractérisant la MA (Marquie et al., 2017c). En se basant sur l'observation que l'équilibre de la fixation du traceur entre une région d'intérêt et la région de référence était atteint dans la MA au-delà de la fenêtre temporelle de 80-100 minutes habituellement utilisée pour la quantifier, en particulier dans les régions présentant une charge tau élevée (Baker et al., 2017), nous avons émis l'hypothèse que le recours à une fenêtre temporelle plus tardive pourrait permettre de faciliter la détection d'une éventuelle tauopathie non MA dans des pathologies apparentées comme la DFTc, l'APPag ou le syndrome corticobasal. Nos résultats montrent en effet qu'en comparaison avec la fenêtre d'acquisition habituelle, une fenêtre

temporelle plus tardive située entre 190 et 210 minutes après l'injection du traceur semble permettre de détecter des dépôts anormaux de protéine tau au niveau cortical, dans des territoires concordants avec les symptômes cliniques chez certains patients présentant une DFTc (conformément à l'hétérogénéité neuropathologique bien connue de cette maladie) et chez ceux présentant une APPag et un SCB (plus certainement sous-tendus par une tauopathie). Le recours à cette fenêtre temporelle tardive nous a également permis de constater, tant chez les patients MA que chez les sujets contrôles, une diminution de la fixation du traceur dans les noyaux gris centraux, qui est souvent considérée comme non spécifique, à ce temps tardif. Il semblerait ainsi que cette fenêtre d'acquisition permette d'augmenter le contraste entre les régions présentant une forte fixation spécifique du traceur et celles n'en présentant pas, ou présentant une fixation non spécifique, qui semble tendre à s'estomper. Cela pourrait favoriser la détection d'une éventuelle tauopathie sous-corticale chez les patients présentant un syndrome corticobasal.

Dans la troisième partie de ce travail, nous avons confirmé la valeur pronostique de la TEP tau dans la MA sur l'évolution de l'atrophie cérébrale mesurée en IRM, ce qui avait déjà été rapporté, et surtout sur l'évolution du déclin cognitif, ce qui a été moins étudié jusqu'à présent. Pour cela, nous avons utilisé une approche d'analyse des données TEP en régions d'intérêt et sur cerveau entier, et défini des scores cognitifs par domaines spécifiques au lieu de se limiter à l'efficacité cognitive globale. Nous avons ainsi montré une valeur pronostique forte de la TEP tau sur la rapidité d'évolution de la maladie, par rapport aux autres marqueurs physiopathologiques tels que la TEP amyloïde et les biomarqueurs protéiques du LCS. Plus précisément, l'intensité de la tauopathie corticale régionale prédit ou anticipe la survenue ou l'accentuation du dysfonctionnement cognitif spécifiquement associé sur le plan anatomo-fonctionnel à chacune des régions anatomiques atteintes. Ceci suggère que la pathologie tau fibrillaire mesurée en TEP précède la neurodégénérescence responsable des symptômes et de l'atrophie. Cela n'a jamais été démontré directement jusqu'à maintenant à partir de données cognitives longitudinales, et permet de préciser les rapports entre pathologie tau et neurodégénérescence de façon complémentaire à ce qui a été rapporté jusqu'à présent dans des études transversales.

Suite à ces travaux, nous proposons ci-dessous une tentative de synthèse de l'utilisation potentielle de l'imagerie TEP amyloïde et tau en pratique clinique et de la façon de l'intégrer aux biomarqueurs actuels, en fonction du phénotype clinique considéré (figure 23). Nous avons fait figurer sur ce diagramme des marqueurs biologiques potentiels à venir afin d'explorer d'autres formes de tauopathie que la pathologie tau fibrillaire (marqueurs tau plasmatiques) ou de détecter d'autres protéinopathies (notamment TDP-43 et alpha-synucléine). Cela pourra permettre de mieux préciser le diagnostic moléculaire des SNAP, et de mieux prendre en compte d'éventuelles copathologies. Nous avons enfin fait figurer la caractérisation d'autres composantes que les protéinopathies pouvant intervenir dans la physiopathologie de la MA, en particulier la neuroinflammation, qui contribue à l'hétérogénéité clinique de la maladie, ce qui pourrait aider à mieux cibler certaines interventions thérapeutiques.

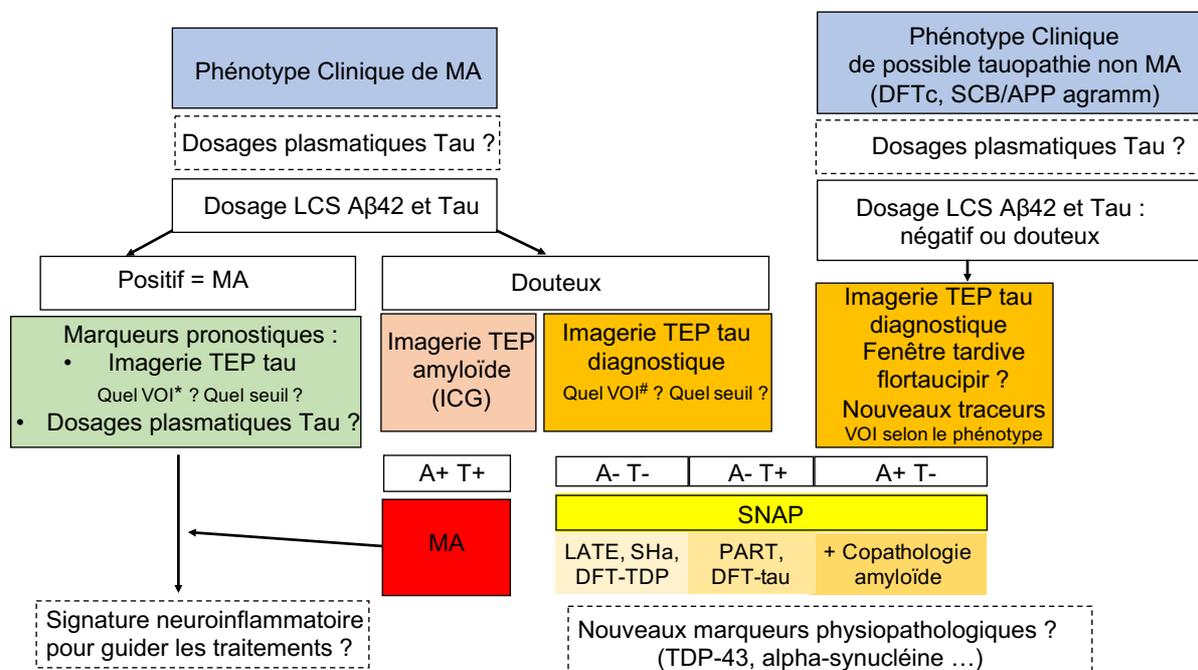


Figure 23. Tentative de synthèse de l'utilisation potentielle de l'imagerie TEP amyloïde et tau en pratique clinique. Abréviations : MA, maladie d'Alzheimer ; DFTc, variante comportementale de dégénérescence frontotemporale ; SCB, syndrome corticobasal ; APP agramm, variante agrammatique d'aphasie primaire progressive ; LCS, liquide cébrospinal ; VOI, volume of interest ; ICG, index cortical global ; SNAP, suspected non-AD pathophysiology ; A, amyloïde ; T, tau ; LATE, limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy ; SHa, sclérose hippocampique liée à l'âge ; PART, primary age-related tauopathy .

* metaVOI temporal, autres regions corticales (lobe pariétal ou frontal) ?

cortex entorhinal ou amygdale si amnésie, metaVOI temporal ?

2. Perspectives en lien direct avec ce travail de thèse

2.1. Améliorer la distinction entre MA et SNAP au stade de MCI, et mieux préciser l'hétérogénéité biologique des SNAP

Notre première étude a montré la pertinence de l'imagerie amyloïde et tau pour poser un diagnostic étiologique de MA chez des sujets ayant un phénotype clinique typique de MA débutante. Ce travail a également souligné l'enjeu du diagnostic des SNAP, dont la proportion n'est pas négligeable. Pour cela, il est nécessaire de mener des études au sein de cohortes plus larges, en prenant garde qu'elles soient bien caractérisées et suffisamment homogènes cliniquement afin de faciliter l'interprétation des résultats. Le développement de méthodes de détection *in vivo* des autres protéinopathies, en particulier la protéine TDP-43 ou l'alpha-synucléine sera bien entendu crucial pour discuter le diagnostic étiologique des SNAP.

Dans les enjeux du diagnostic étiologique, soulignons aussi la fréquence des co-pathologies protéiques dans les maladies neurodégénératives rapportées par les études neuropathologiques, en particulier l'association entre MA et TDP-43 (Josephs et al., 2015), MA et MCL, ou PSP et TDP-43 (Koga et al., 2017). Il est d'autant plus important de détecter ces lésions, en particulier les inclusions TDP-43, qu'il a été démontré qu'elles ont un impact majeur sur la présentation clinique et le profil d'atrophie cérébrale, tant dans la MA que dans d'autres pathologies (Josephs et al., 2015 ; Bejanin et al., 2019).

Afin de détecter ces protéinopathies, des avancées commencent à être rapportées, comme par exemple la détection de la protéine TDP-43 dans le plasma et le LCS pour le diagnostic de sclérose latérale amyotrophique (Ren et al., 2021), ou de l'alpha-synucléine dans le LCS au niveau des vésicules extracellulaires (Hong et al., 2021), sur des biopsies de peau (Mammana et al., 2021), ou en imagerie TEP (Kuebler et al., 2021).

2.2. Détection des tauopathies non MA et intérêt de la fenêtre d'acquisition plus tardive

Notre deuxième étude a suggéré l'intérêt du choix de la fenêtre d'acquisition tardive dans l'imagerie des tauopathies MA et non MA pour identifier les agrégats fibrillaires tau et diminuer les fixations non spécifiques du traceur. Cependant, ces travaux méritent d'être encore approfondis en mesurant la cinétique précise du traceur, avec une estimation du V_T à un délai de 190 minutes après l'injection, voire à d'autres temps situés entre 130 et 190 minutes. On pourrait aussi utiliser des méthodes de *denoising* (bien que nous ayons évoqué

plus haut le fait que la décroissance radioactive n'est pas encore majeure à ce délai) sur un intervalle de temps un peu plus long que les 20 minutes considérées actuellement.

A titre d'exemple, nous avons utilisé une méthode basée sur une analyse en composantes principales permettant d'améliorer la qualité du signal détecté au temps tardif (Wimberley et al., 2018) (Figure 24).

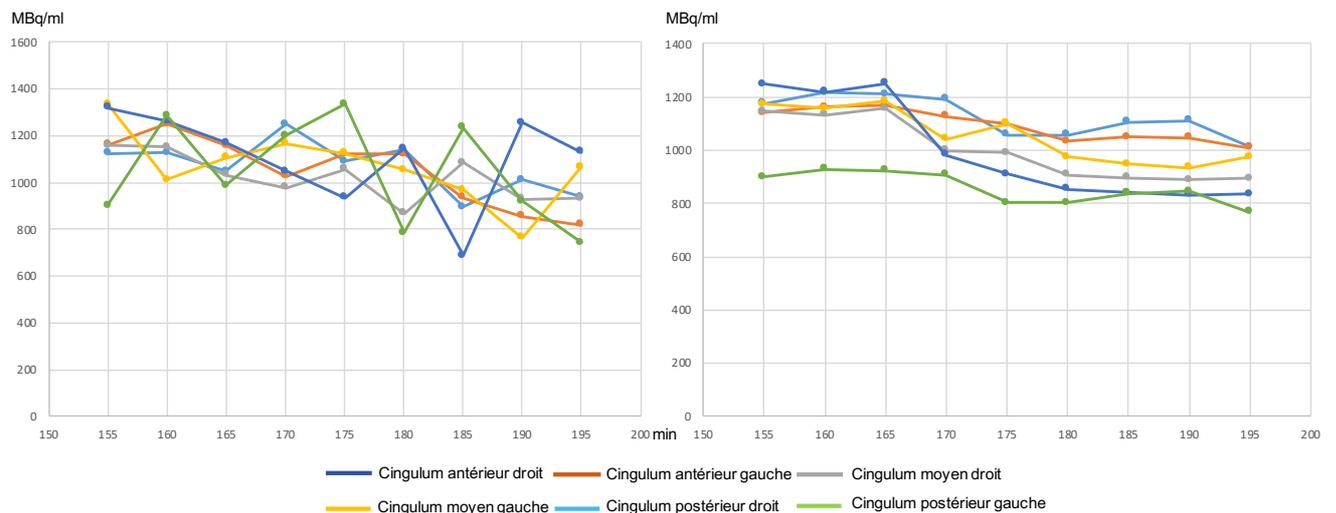


Figure 24. Denoising des images TEP tau. Activité mesurée après correction de la décroissance dans 6 régions correspondant aux différentes parties des gyri cingulaires chez un même patient au temps d'acquisition tardif. On constate une plus grande stabilité de l'activité mesurée au cours du temps après denoising (graphique de droite).

Pour évaluer l'impact de cette méthode de quantification en fenêtre tardive par rapport à la fenêtre précoce sur les résultats, nous avons répété avec cette méthode les analyses réalisées dans la partie 3 de cette thèse (analyse pronostique chez les patients MA).

Le recours à la fenêtre d'acquisition tardive :

- (a) n'a eu que peu d'impact sur les corrélations entre la TEP tau et la cognition à l'inclusion, notamment pour le MMSE, le score de mémoire et le score exécutif, pour lesquels les résultats restent non significatifs après correction. On note cependant une corrélation plus importante pour le score instrumental dans les régions pariétales, ce qui est cohérent en terme anatomo-fonctionnel (Figure 25).

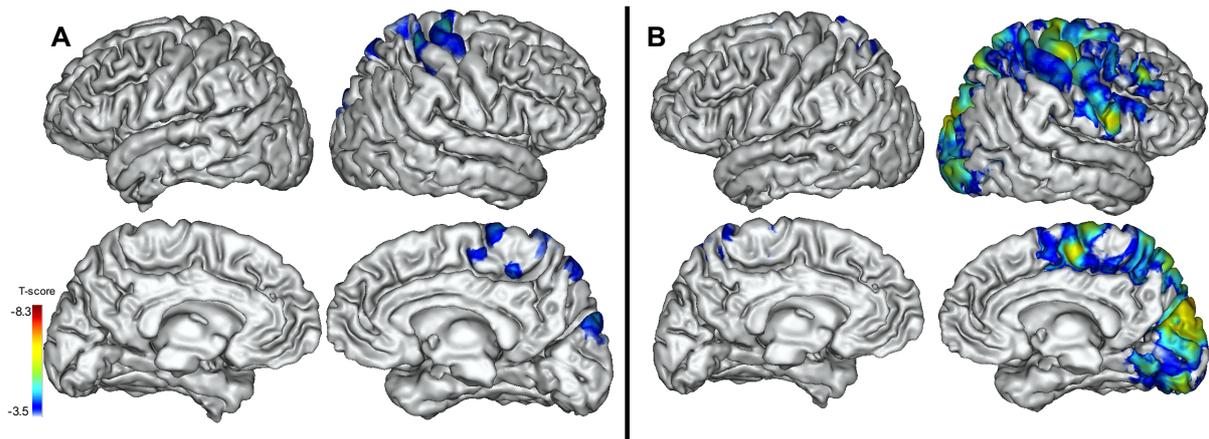


Figure 25. Corrélations entre TEP tau et cognition en fenêtre d'acquisition tardive. Corrélations entre la TEP tau (SUVR) et le score instrumental en fenêtre d'acquisition précoce (A) et tardive (B).

(b) a permis d'obtenir une relation un peu plus forte entre la TEP tau initiale et l'évolution cognitive sur 2 ans en fenêtre tardive qu'en fenêtre précoce. Les résultats sont plus prononcés pour la progression du MMSE et du score exécutif, avec, pour ce dernier, la confirmation d'une prédominance topographique fronto-temporale. Les résultats sont peu modifiés pour le score de mémoire, et ils semblent plus focalisés sur les régions pariétales, notamment du côté gauche pour le score instrumental (Figure 26).

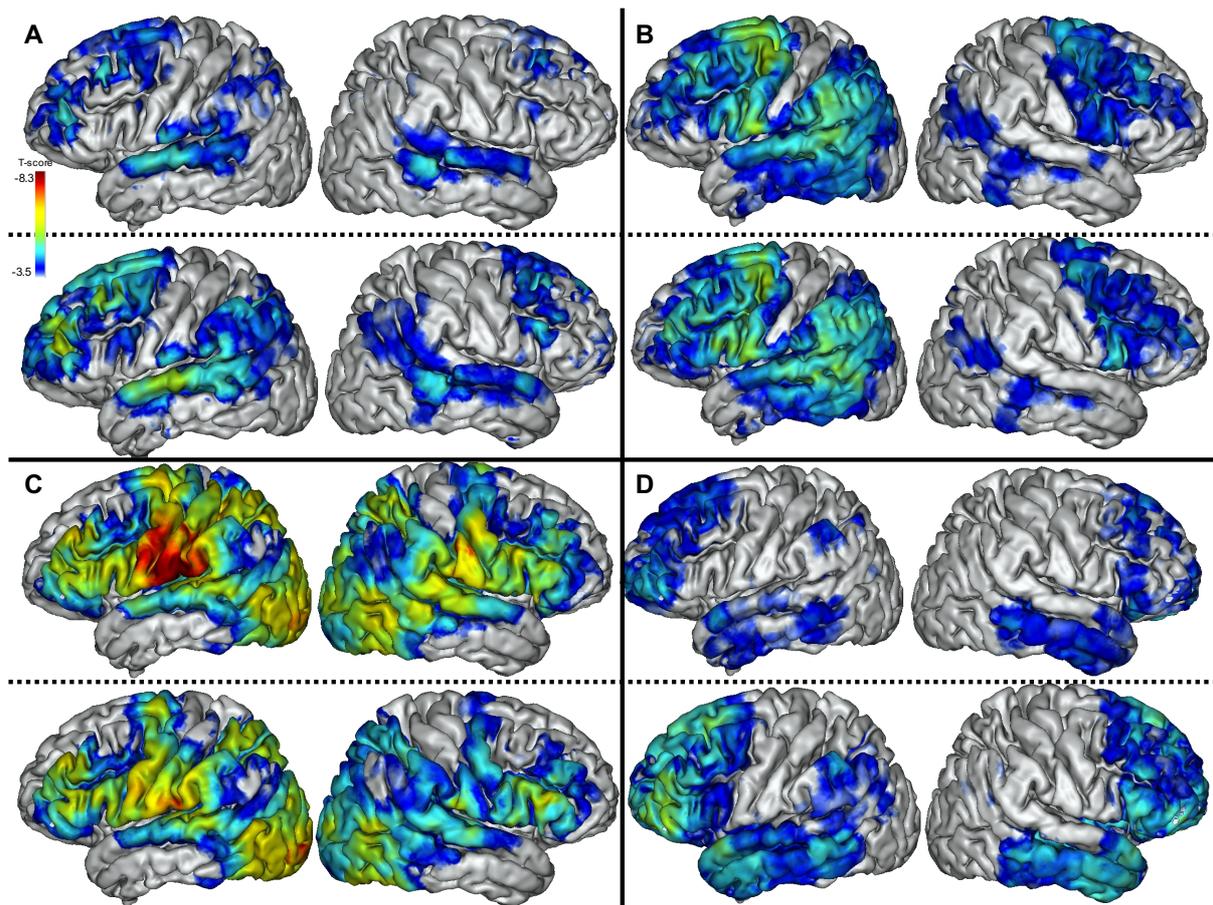


Figure 26. Analyses prédictives en fenêtre d'acquisition tardive. Résultat de l'analyse de la valeur prédictive de la TEP tau sur l'évolution cognitive en considérant le MMSE (A), le score de mémoire (B), le score instrumental (C) et le score exécutif (D) au temps d'acquisition précoce (ligne du haut de chaque cadre) et au temps d'acquisition tardif (ligne du bas de chaque cadre).

Il faudra également vérifier l'impact de cette méthode de quantification sur l'association entre la fixation dans les noyaux gris centraux et les symptômes moteurs dans les syndromes corticobasaux, l'hypothèse étant que le caractère plus spécifique de la rétention du traceur mesurée par la fenêtre tardive améliorera l'interprétation des résultats.

Il apparaît donc que cette méthode de quantification pourrait présenter un intérêt dans la MA et dans les tauopathies non MA dans l'attente du développement de nouveaux ligands présentant une meilleure affinité pour les tauopathies non MA.

Des résultats commencent à être obtenus avec certains traceurs de deuxième génération, en particulier le **PI-2620**, qui semble aussi avoir une affinité pour les tauopathies 4R, bien que cela reste encore discuté (Tezuka et al., 2021). Sa cinétique et ses caractéristiques de liaison avec les tauopathies 4R sont distinctes de celles observées pour la tauopathie de la MA. La clearance du traceur est plus forte pour les tauopathies 4R du fait d'une moindre stabilité de la liaison, conduisant à une stabilisation précoce du SUVr dès 30

minutes après l'injection dans les régions concernées, alors qu'il continue à augmenter régulièrement dans la MA. Un travail récent avec le ligand **APN-1607** a montré son intérêt pour distinguer des patients présentant une PSP de ceux présentant une alpha-synucléinopathie, ainsi que de sujets contrôles. La fixation de ce traceur semble également corrélée avec la sévérité de la maladie (Li et al., 2021), ce qui n'était pas le cas avec les ligands tau de première génération (Cho et al., 2017a) ou même avec le PI-2620 (Brendel et al., 2020). Les autres ligands de 2^{ème} génération, en particulier le **MK-6240** ou le **RO-948**, ne semblent pas avoir d'affinité particulière pour les tauopathies non MA (Beyer & Brendel, 2020 ; Bischof et al., 2021).

Ces différentes caractéristiques de liaison, si elles sont explorées de façon systématique, pourraient permettre de tendre vers une différenciation *in vivo* des différents types de tauopathies en utilisant un même traceur (Song et al., 2021). De plus, des méthodes de modélisation moléculaire ont été développées pour mieux comprendre la structure des protéines, en particulier de la protéine tau, qui diffère selon la tauopathie considérée (Shi et al., 2021), et pour ainsi identifier leurs sites de liaison aux différents traceurs. L'objectif de ce type de démarche est de développer de nouveaux traceurs spécifiques des différentes tauopathies en ciblant les sites présentant la plus grande affinité (Murugan et al., 2021 ; Mishra et al., 2020 ; Goedert et al., 2018 ; Zhou et al., 2021).

2.3. Etude de la valeur pronostique de la TEP tau et compréhension physiopathologique dans la MA

La valeur pronostique de l'imagerie TEP tau devra être comparée à celle de marqueurs reflétant d'autres aspects de la pathologie tau, notamment les nouveaux marqueurs plasmatiques (Thijssen et al., 2021). La valeur pronostique de la P-tau181 plasmatique sur le déclin cognitif à un an et la progression de l'atrophie de l'hippocampe a été suggérée dans une étude récente (Karikari et al., 2020). La valeur prédictive de la P-tau217 plasmatique a été montrée sur l'augmentation longitudinale de la fixation du ligand tau dans le cortex entorhinal chez des participants ayant une TEP tau initiale normale (Janelidze et al., 2020), et sur l'évolution de l'atrophie ou du déclin cognitif chez des patients chez qui le diagnostic de MA n'était cependant pas toujours clairement posé (Pereira et al., 2021a). Il faudra donc intégrer ces marqueurs à des analyses de ce type, afin d'en préciser notamment la valeur pronostique en regard de la TEP tau, dont les informations topographiques qu'elle fournit pourraient constituer un avantage.

Il sera utile d'opérationnaliser ces informations pronostiques très prometteuses obtenues avec la TEP tau afin de pouvoir les appliquer à l'échelle individuelle. Cela nécessitera de parvenir à la définition de valeurs seuils de fixation du ligand tau dans différentes régions, ou, comme cela a été proposé récemment, à un système de stades reflétant différents degrés de fixation du traceur (Chen et al., 2021), et permettant de prédire une évolution plus ou moins rapide. Pour cela, différentes questions méthodologiques restent en suspens dont celles du choix des outcomes cliniques cognitifs et/ou fonctionnels et de la définition des régions d'intérêt à considérer. Cela nécessitera de surcroît de diviser la population en plusieurs sous-groupes selon leur évolutivité clinique (ce qui était difficile à faire dans notre étude du fait du faible effectif), en définissant, au sein de larges groupes de patients, la façon de distinguer ceux considérés comme ayant une évolution rapide de ceux considérés comme ayant une évolution lente (nombre de points perdus par an) (Barocco et al., 2017), afin de pouvoir faire des analyses Receiver Operating Characteristic (ROC) pour déterminer les valeurs seuils optimales. Cette démarche est cruciale pour prédire, en utilisant les outils d'évaluation pertinents, l'évolution cognitive et fonctionnelle d'un patient donné, en vue de pouvoir lui fournir, ainsi qu'à son entourage, les informations les plus précises possibles sur sa maladie, et d'utiliser ces données pour la conception des essais thérapeutiques, afin d'obtenir des populations plus homogènes en termes d'évolution clinique (Chen et al., 2021).

Cette approche a d'ailleurs été appliquée dans un essai récent portant sur le donanemab, un anticorps monoclonal anti-amyloïde (Mintun et al., 2021). Dans cette étude, la TEP tau au flortaucipir a été utilisée pour à la fois conforter le diagnostic de MA en éliminant les patients dont la charge tau était jugée trop faible ou de topographie inhabituelle, mais aussi pour écarter les patients dont la charge tau était trop élevée ($SUVr > 1.46$, a priori sur l'ensemble du cortex, même si cela n'est pas mentionné explicitement dans le texte de l'article), afin d'éviter d'inclure des patients dont la maladie était trop avancée, et pour lesquels le traitement aurait potentiellement moins de chance d'être efficace. Même si l'utilisation de la TEP tau pour sélectionner les candidats potentiels à un essai thérapeutique se conçoit bien, l'approche utilisée ici pose question du fait du seuil bas de $SUVr$ choisi. En effet, sur la base des résultats obtenus dans la troisième partie de cette thèse, choisir un $SUVr$ faible (pour inclure des malades au stade de début) pourrait avoir pour effet indirect d'exclure les patients ayant un moins bon pronostic évolutif. Il faudra donc déterminer quel est le meilleur usage à faire en pratique de ces informations pronostiques.

2.4. TEP-tau et marqueurs de neurodégénérescence

Pour compléter l'étude de la relation entre la TEP-tau et la neurodégénérescence, il serait pertinent d'intégrer des données métaboliques issues d'exams TEP-FDG. Même si la distribution régionale du traceur tau est mieux corrélée avec l'hypométabolisme régional en TEP-FDG qu'avec l'épaisseur corticale (Whitwell et al., 2018a), les anomalies en TEP-tau semblent être un peu plus prononcées et étendues que l'hypométabolisme et pourraient donc être détectées plus tôt, car elles reflètent plus directement les lésions neuropathologiques (van Eimeren et al., 2017).

Afin d'affiner l'étude du lien entre la détection de la tauopathie *in vivo* et la neurodégénérescence, il sera utile d'étudier la relation entre l'évolution longitudinale de la fixation du ligand tau, de l'atrophie corticale ou de l'hypométabolisme et l'évolution cognitive sur la même période. En utilisant le **ligand tau THK-5317**, il a été suggéré que la valeur pronostique de la TEP-FDG était inférieure à celle de la TEP-tau (Chiotis et al., 2020), mais que les changements du métabolisme du glucose au cours du temps étaient davantage associés à la progression clinique que l'évolution de la fixation du traceur tau dans le temps (Chiotis et al., 2018). D'autres études longitudinales combinant ces différents marqueurs d'imagerie et évaluant la relation entre leur progression et le déclin cognitif sont nécessaires.

En imagerie TEP tau, les études longitudinales sont encore relativement peu nombreuses (Wolters et al., 2021a). La plupart des études publiées jusqu'à maintenant ont surtout visé à montrer une majoration de la charge tau avec le temps, et à en préciser la topographie, souvent en relation avec la charge tau initiale et en comparaison avec l'évolution de l'atrophie cérébrale (Cho et al., 2019b ; Harrison et al., 2019 ; Jack et al., 2018a ; Pontecorvo et al., 2019 ; Chiotis et al., 2018 ; Sintini et al., 2019 ; Pascoal et al., 2021a). Certaines études ont par ailleurs visé à préciser les mécanismes de la propagation de la tauopathie (Yang et al., 2021 ; Sanchez et al., 2021), ou les facteurs modulant son extension (Smith et al., 2020b). Peu d'études se sont intéressées pour l'instant à la relation entre l'évolution de la fixation du traceur tau et l'évolution cognitive en considérant des domaines cognitifs spécifiques.

3. Perspectives à plus long terme

Pour dépasser le cadre strict de cette thèse, il apparaît clairement qu'il reste beaucoup à faire en vue de l'utilisation optimale des biomarqueurs des maladies neurodégénératives pour en affiner le diagnostic étiologique et développer de nouvelles pistes thérapeutiques.

3.1. Mieux appréhender *in vivo* la diversité de la pathologie tau et des autres protéinopathies

Comme nous l'avons déjà mentionné, les différentes protéinopathies dans les maladies neurodégénératives se présentent sous différentes formes pathologiques, qu'il est nécessaire de pouvoir détecter. Pour rester sur la pathologie tau, des méthodes comme la cryo-microscopie électronique (qui permet l'étude structurale des protéines) peuvent aider à préciser la diversité des tauopathies et en comprendre les mécanismes pathologiques, contribuer au développement de nouveaux traceurs d'imagerie TEP, et aboutir à mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques (Sexton et al., 2021). Il est également crucial de préciser l'effet des modifications post-traductionnelles de la protéine tau, ainsi que ses mécanismes de propagation. De plus, nous avons évoqué plus haut la forme soluble de la protéine tau, qui n'est pas détectée par l'imagerie TEP, mais pourrait contribuer fortement à la propagation de la tauopathie (Leroux et al., 2021). Une meilleure caractérisation *in vivo* de ces protéines extracellulaires, notamment de celles contenues dans les vésicules extracellulaires, pourrait contribuer au développement de nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques, et offrir une cible thérapeutique séduisante.

Par ailleurs, dans les tauopathies non MA, l'apport de la génétique joue un rôle important, et a déjà permis de mieux comprendre les bases de certaines DLFT en les rattachant à des mutations des gènes *c9orf72* ou *GRN*, mais également *MAPT*. La présentation clinique et surtout le type biologique peuvent être variables selon la région du gène concernée. Cela permet de mieux préciser le spectre de ces pathologies, qui a encore été élargi récemment par la description de duplications du gène *MAPT*, occasionnant le plus souvent un tableau clinique de syndrome amnésique au premier plan, parfois associé à des troubles du comportement et à un syndrome extrapyramidal, le profil des biomarqueurs protéiques du LCS étant variable, parfois évocateur ou compatible avec une MA. L'imagerie amyloïde est cependant négative chez ces patients, alors que l'imagerie tau est positive, principalement dans les régions temporales, mais à des degrés variables, ce qui semble refléter l'hétérogénéité de la pathologie tau constatée à l'examen neuropathologique (Wallon et al., 2021).

3.2. L'importance d'études longitudinales multimodales

Pour transposer les pistes développées à partir des modèles animaux à la pathologie humaine, des études longitudinales multimodales incluant des données cliniques et différents biomarqueurs ont l'intérêt de préciser les relations non seulement spatiales (topographie cérébrale), mais aussi temporelles entre les différents facteurs entrant dans la physiopathologie de ces maladies, ainsi que la façon exacte dont ils sont détectés et appréhendés par les différents biomarqueurs.

Un des premiers enjeux de cette approche multimodale est de préciser la nature des interactions entre pathologies amyloïde et tau d'une part, et entre pathologie tau et dysfonction puis mort neuronale d'autre part.

3.3. Les différentes façons d'apprécier la neurodégénérescence

En clinique, l'atrophie en IRM ou l'hypométabolisme en TEP-FDG sont considérés comme des marqueurs de neurodégénérescence. Mais cette notion de « neurodégénérescence » est plus complexe que cette simple vision de neuro-imagerie, comme le montrent, dans notre thèse, les interfaces entre l'imagerie tau et l'atrophie corticale, qui ne sont pas des mécanismes temporellement superposables. Un autre axe essentiel est celui des processus de « neurodégénérescence » antérieurs à la mort neuronale, notamment les phénomènes de dysfonction neuronale et synaptique précédant la destruction cellulaire. Des marqueurs biologiques de dégénérescence synaptique ou neuronale tels que la neurogranine ou la chaîne légère des neurofilaments ont été décrits, car ils semblent apporter une plus-value par rapport à la protéine tau totale. Cette dernière est corrélée à la protéine P-tau et à l'imagerie TEP tau dans la MA, et ne semble donc pas apporter une information de « neurodégénérescence » vraiment indépendante de la tauopathie (Jack et al., 2018b). On peut aussi avoir recours à l'imagerie de la densité synaptique en TEP (Finnema et al., 2016), qui peut être appréciée par des ligands ciblant la glycoprotéine synaptique des vésicules 2A (SV2A). Dans une des premières études sur le sujet, la fixation spécifique du ligand UCB-J était diminuée dans l'hippocampe chez des patients présentant une MA par rapport à des contrôles et était corrélée à un score composite évaluant la mémoire épisodique (Chen et al., 2018). D'autres études ont depuis combiné cette imagerie de la densité synaptique avec l'imagerie tau dans la MA, et ont montré une bonne concordance entre ces deux composantes (Vanhaute et al., 2020), ainsi qu'avec la fonction synaptique estimée en

magnétoencéphalographie (Coomans et al., 2021). Une autre étude a exploré la relation entre imagerie amyloïde et tau et les dosages de neurogranine et des neurofilaments, et a montré une association précoce entre pathologie amyloïde et neurogranine (qui reflète la dysfonction synaptique), et une association à un stade plus avancé de la maladie entre pathologie tau et neurofilaments (qui reflètent la dégénérescence axonale) (Pereira et al., 2021b). L'imagerie de la densité synaptique commence également à être utilisée dans des pathologies apparentées à la MA, comme la MCL, dans laquelle une diminution du traceur dans de larges régions corticale a été rapportée (Andersen et al., 2021), la DLFT liée à une mutation *c9orf72*, où une atteinte du thalamus et du cortex fronto-temporal a été décrite (Malpetti et al., 2021d), ou les tauopathies primaires de type DCB et PSP, dans lesquelles des anomalies sous-corticales, mais également corticales assez diffuses ont été décrites, avec une corrélation entre la fixation du traceur et la clinique (Holland et al., 2020). La combinaison de l'imagerie de la densité synaptique avec l'imagerie tau chez ces patients a montré la complexité du lien entre les tauopathies non MA et la perte synaptique (Holland et al., 2021). Ces résultats semblent permettre d'envisager ces outils comme des biomarqueurs pertinents dans la MA et dans les pathologies apparentées, et comme un éventuel critère d'évaluation de l'effet de traitements visant à préserver ou restaurer l'intégrité synaptique.

3.4. L'étude du métabolisme cellulaire

L'étude des altérations du métabolisme cellulaire, qui apparaissent précocement, avant l'installation de dégâts cellulaires irréversibles est aussi une voie importante de la recherche actuelle. De nouveaux traceurs ciblant le dysfonctionnement mitochondrial lié au stress cellulaire et les anomalies synaptiques connexes sont en développement. On peut citer les marqueurs du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, ou des récepteurs Sigma-1, qui sont des marqueurs de l'énergie cellulaire. L'altération de la fonction de ces récepteurs a été associée à la toxicité cellulaire, au vieillissement accéléré et à la pathogenèse de plusieurs maladies neurodégénératives. L'utilisation du ligand appelé BCPP-EF couplé au FDG dans la MA a permis de montrer des anomalies du fonctionnement mitochondrial dans les régions temporales internes, qui semblaient précéder les anomalies du métabolisme glucidique (Terada et al., 2020). L'association du BCPP-EF aux ligands amyloïde et tau chez des patients MA dans une étude récente a montré une corrélation négative entre la fixation du ligand mitochondrial et celle du ligand tau dans les régions temporales internes, sans association significative avec le ligand amyloïde (Terada et al., 2021).

De nouvelles méthodes moins invasives et moins coûteuses que la TEP peuvent également permettre de détecter des anomalies métaboliques précoces, et pourraient constituer des outils précieux. Au lieu d'utiliser les atomes d'hydrogène comme cela est habituellement le cas en IRM, on peut aussi s'intéresser par exemple à l'atome de sodium, qui est un marqueur du métabolisme cellulaire, le maintien de son gradient transmembranaire par la Na⁺/K⁺ ATPase étant à la base du potentiel de repos indispensable à l'homéostasie cellulaire et à la neurotransmission. La détection d'une augmentation de la concentration de sodium intracellulaire pourrait être un reflet précoce d'un processus neurodégénératif. Deux études ont montré des anomalies du métabolisme du sodium dans les régions temporales internes chez des patients présentant une MA avec des scanners à 3 teslas (Mellon et al., 2009 ; Mohamed et al., 2021). En collaboration avec les équipes de l'Université d'Aix la Chapelle (Allemagne), nos équipes ont montré, dans une étude récente, que l'utilisation d'un scanner à 7 teslas permet d'optimiser la détection de ces anomalies métaboliques, qui sont corrélées aux troubles cognitifs dans la MA (Haeger et al., 2021). Il sera important à l'avenir de préciser la nature exacte des relations de ces altérations précoces du métabolisme du sodium avec la perte neuronale et synaptique, ainsi qu'avec les protéinopathies en cause dans les maladies neurodégénératives, car le fait de savoir si elles sont une réaction à un processus pathologique déjà actif ou si elles contribuent à l'initier n'est pas clairement établi.

3.5. Cibler d'autres processus impliqués dans les maladies neurodégénératives

Au-delà des protéinopathies, on peut également cibler en imagerie TEP le dysfonctionnement de certains récepteurs spécifiques, susceptibles d'être impliqués dans certains symptômes des maladies neurodégénératives, voire possiblement dans leur mécanisme physiopathologique, comme par exemple les récepteurs sérotoninergiques ou cholinergiques. Il faut cependant parfois interpréter les résultats obtenus par ces méthodes avec prudence, car des mécanismes de compensation peuvent influencer la relation entre le traceur et le récepteur dans certaines pathologies. Dans la MA, l'étude des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine a montré un déficit dans les régions hippocampiques (Lagarde et al., 2017), et dans les régions de projection des voies cholinergiques, corrélé à l'atteinte cognitive, en particulier à l'altération de la mémoire épisodique et des fonctions exécutives (Sabri et al., 2018). L'étude *in vivo* en IRM du locus coeruleus, qui fournit des afférences noradrénergiques à l'ensemble du cortex cérébral a également confirmé une atteinte précoce

de cette structure dans la MA, qui semble par ailleurs corrélée à certains scores cognitifs (Olivieri et al., 2019).

3.6. L'importance de la neuroinflammation

Par ailleurs, des facteurs modulateurs semblent intervenir dans la présentation et l'évolution des pathologies neurodégénératives, en particulier la neuroinflammation, qui peut être appréciée indirectement en TEP par des ligands ciblant la microglie activée (Lagarde et al., 2017). Dans la MA, nous avons observé, par l'utilisation du ligand DPA-714, une activation microgliale précoce et protectrice sur l'évolution de la MA. L'étude longitudinale de l'imagerie TEP-DPA, sur un plus petit nombre de sujets, a montré que ce mécanisme « neuroinflammatoire » est en fait plus complexe, puisque nous avons observé des profils temporels d'activation microgliale distincts selon les malades, dont certains pourraient être plutôt protecteurs et d'autres délétères, selon le niveau de fixation du DPA initial, et ce pour des malades au même stade clinique de la maladie à l'inclusion. (Hamelin et al., 2016 ; 2018). Une autre étude a montré une valeur prédictive de l'activation microgliale dans les régions temporales antérieures sur l'évolution des troubles cognitifs dans la MA (Malpetti et al., 2020a). L'association de l'imagerie TEP de l'activation microgliale et de l'imagerie tau dans la MA a montré une relation entre les lésions tau et l'activation microgliale (Ismail et al., 2020 ; Pascoal et al., 2021b), cette dernière semblant également déterminer l'extension longitudinale de la tauopathie (Pascoal et al., 2021b). L'imagerie de la neuroinflammation a aussi été appliquée à d'autres pathologies que la MA, notamment l'APPs, où les anomalies prédominaient dans la région temporale moyenne, l'insula et la cortex orbitofrontal (Pascual et al., 2020), les DFT familiales liées à des mutations *c9orf72*, *GRN* ou *MAPT*, avec des anomalies prédominant dans les régions fronto-temporales (Malpetti et al., 2021b), la PSP et la DCB, avec des anomalies prédominant dans les régions sous-corticales (Palleis et al., 2020), et semblant être prédictives de l'évolution de la maladie dans la PSP (Malpetti et al., 2021c). La relation entre neuroinflammation et imagerie tau a été explorée dans les DFT, avec une forte association de la fixation des deux traceurs (Bevan-Jones et al., 2020), de même que dans la PSP (Malpetti et al., 2020b).

3.7. Vers une évolution de la classification des maladies neurodégénératives et une médecine personnalisée

L'ensemble de ces nouvelles approches et leur utilisation combinée pourrait conduire à des évolutions concernant les critères et les classifications diagnostiques. Du fait de la difficulté à établir des seuils de positivité homogènes pour les différents biomarqueurs, certains ont proposé, plutôt que d'avoir recours à une cotation dichotomique de type +/-, d'opter pour des échelles semi-quantitatives, allant par exemple de 0 à 2 pour chaque composante du processus pathologique, en s'inspirant de la classification TNM utilisée dans les cancers (Jack et al., 2018b). On pourrait aussi associer aux classifications actuelles d'autres composantes : vasculaire, alpha-synucléine, TDP-43, neuro-immune (astrocytes, microglie) (Jack et al., 2018b) ...

Pour pouvoir tirer le plein bénéfice de l'utilisation des différents biomarqueurs des maladies neurodégénératives, un travail important reste à faire en termes d'harmonisation et de validation des différents biomarqueurs, afin d'en répandre l'usage à la pratique courante et d'en standardiser l'interprétation entre centres. Il faut également continuer à étudier les relations entre ces différents biomarqueurs, afin de mieux les hiérarchiser, et de définir les meilleures stratégies d'association entre eux, car il semble qu'une approche combinée soit la plus informative (Frisoni et al., 2017). Cela permettra de mieux préciser les interactions entre les différentes composantes du processus pathologique, ainsi que le profil individuel de chaque patient, dans la perspective d'une médecine personnalisée (Jack et al., 2018b). L'objectif est de mieux prendre en compte l'hétérogénéité clinique et biologique, tant entre les différentes maladies, que l'on devrait pouvoir de mieux en mieux diagnostiquer et distinguer, qu'au sein de chaque entité, dont l'appellation par un nom unique pourrait laisser croire à tort à une certaine homogénéité, en proposant à terme des stratégies thérapeutiques adaptées à chaque patient.

Bibliographie

Abner EL, Kryscio RJ, Schmitt FA, Fardo DW, Moga DC, Ighodaro ET, et al. Outcomes after diagnosis of mild cognitive impairment in a large autopsy series. *Ann Neurol* 2017;81(4):549-559.

Aguero C, Dhaynaut M, Normandin MD, Amaral AC, Guehl NJ, Neelamegam R, et al. Autoradiography validation of novel tau PET tracer [F-18]-MK-6240 on human postmortem brain tissue. *Acta Neuropathol Commun* 2019;7(1):37.

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(3):270-279.

Alcolea D, Pegueroles J, Muñoz L, Camacho V, López-Mora D, Fernández-León A, et al. Agreement of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease on Lumipulse. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:1815-1824.

Ali F, Whitwell JL, Martin PR, Senjem ML, Knopman DS, Jack CR, et al. [¹⁸F] AV-1451 uptake in corticobasal syndrome: the influence of beta-amyloid and clinical presentation. *J Neurol* 2018;265(5):1079-1088.

Alonso AD, Beharry C, Corbo CP, Cohen LS. Molecular mechanism of prion-like tau-induced neurodegeneration. *Alzheimers Dement* 2016;12(10):1090-1097.

Amadoru S, Doré V, McLean CA, Hinton F, Shepherd CE, Halliday GM, et al. Comparison of amyloid PET measured in Centiloid units with neuropathological findings in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2020;12:22.

Andersen KB, Hansen AK, Damholdt MF, Horsager J, Skjaerbaek C, Gottrup H, et al. Reduced Synaptic Density in Patients with Lewy Body Dementia: An [¹¹C]UCB-J PET Imaging Study. *Mov Disord* 2021;36(9):2057-2065.

Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80(5):496-503.

- Arnsten AFT, Datta D, Del Tredici K, Braak H. Hypothesis: Tau pathology is an initiating factor in sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2021;17(1):115-124.
- Baker SL, Lockhart SN, Price JC, He M, Huesman RH, Schonhaut D, et al. Reference Tissue-Based Kinetic Evaluation of ^{18}F -AV-1451 for Tau Imaging. *J Nucl Med* 2017;58(2):332-338.
- 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* 2017;57(3):775-786.
- Barret O, Alagille D, Sanabria S, Comley RA, Weimer RM, Borroni E, et al. Kinetic Modeling of the Tau PET Tracer ^{18}F -AV-1451 in Human Healthy Volunteers and Alzheimer Disease Subjects. *J Nucl Med* 2017;58(7):1124-1131.
- Bejanin A, Murray ME, Martin P, Botha H, Tosakulwong N, Schwarz CG, et al. Antemortem volume loss mirrors TDP-43 staging in older adults with non-frontotemporal lobar degeneration. *Brain*. 2019;142(11):3621-3635.
- Bell WR, An Y, Kageyama Y, English C, Rudow GL, Pletnikova O, et al. Neuropathologic, genetic, and longitudinal cognitive profiles in primary age-related tauopathy (PART) and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2019;15(1):8-16.
- Bertoux M, Lagarde J, Corlier F, Hamelin L, Mangin JF, Colliot O, et al. Sulcal morphology in Alzheimer's disease: an effective marker of diagnosis and cognition. *Neurobiol Aging* 2019;84:41-49.
- Bertoux M, Cassagnaud P, Lebouvier T, Lebert F, Sarazin M, Le Ber I, et al. Does amnesia specifically predict Alzheimer's pathology? A neuropathological study. *Neurobiol Aging* 2020;95:123-130.
- Bevan Jones WR, Cope TE, Passamonti L, Fryer TD, Hong YT, Aigbirhio F, et al. $[(^{18}\text{F})\text{AV-1451}]$ PET in behavioral variant frontotemporal dementia due to MAPT mutation. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3(12):940-947.
- Bevan-Jones WR, Cope TE, Jones PS, Passamonti L, Hong YT, Fryer TD, et al. $[(^{18}\text{F})\text{AV-1451}]$ binding in vivo mirrors the expected distribution of TDP-43 pathology in the semantic variant of primary progressive aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018a;89(10):1032-1037.
- Bevan-Jones RW, Cope TE, Jones SP, Passamonti L, Hong YT, Fryer TD, et al. $[(^{18}\text{F})\text{AV-1451}]$ binding is increased in frontotemporal dementia due to C9orf72 expansion. *Ann Clin Transl Neurol* 2018b;5(10):1292-1296.
- Bevan-Jones WR, Cope TE, Jones PS, Kaalund SS, Passamonti L, Allinson K, et al. Neuroinflammation and protein aggregation co-localize across the frontotemporal dementia spectrum. *Brain* 2020;143(3):1010-1026.
- Beyer L, Brendel M. Imaging of Tau Pathology in Neurodegenerative Diseases: An Update. *Semin Nucl Med* 2021;51(3):253-263.

- Biel D, Brendel M, Rubinski A, Buerger K, Janowitz D, Dichgans M, et al. Tau-PET and in vivo Braak-staging as prognostic markers of future cognitive decline in cognitively normal to demented individuals. *Alzheimers Res Ther* 2021;13(1):137
- Bisenius S, Neumann J, Schroeter ML. Validating new diagnostic imaging criteria for primary progressive aphasia via anatomical likelihood estimation meta-analyses. *Eur J Neurol* 2016;23(4):704-12.
- Bischof GN, Dodich A, Boccardi M, van Eimeren T, Festari C, Barthel H, et al. Clinical validity of second-generation tau PET tracers as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48(7):2110-2120.
- Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 131–144.
- Botha H, Mantyh WG, Murray ME, Knopman DS, Przybelski SA, Wiste HJ, et al. FDG-PET in tau-negative amnesic dementia resembles that of autopsy-proven hippocampal sclerosis. *Brain* 2018a;141:1201-1217.
- Botha H, Mantyh WG, Graff-Radford J, Machulda MM, Przybelski SA, Wiste HJ, et al. Tau-negative amnesic dementia masquerading as Alzheimer disease dementia. *Neurology* 2018b;90(11):e940-e946.
- 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(11):960-969.
- Brendel M, Schönecker S, Höglinger G, Lindner S, Havla J, Blautzik J, et al. [(18)F]-THK5351 PET Correlates with Topology and Symptom Severity in Progressive Supranuclear Palsy. *Front Aging Neurosci* 2018;9:440.
- Brendel M, Barthel H, van Eimeren T, Marek K, Beyer L, Song M, et al. Assessment of 18F-PI-2620 as a Biomarker in Progressive Supranuclear Palsy. *JAMA Neurol* 2020;77(11):1408-1419.
- Bruinsma TJ, Johnson DR, Fang P, Senjem M, Josephs KA, Whitwell JL, et al. Uptake of AV-1451 in meningiomas. *Ann Nucl Med* 2017;31(10):736-743.
- Bucci M, Chiotis K, Nordberg A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Alzheimer's disease profiled by fluid and imaging markers: tau PET best predicts cognitive decline. *Mol Psychiatry* 2021;26(10):5888-5898.
- Burnham SC, Bourgeat P, Doré V, Savage G, Brown B, Laws S, et al. Clinical and cognitive trajectories in cognitively healthy elderly individuals with suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology (SNAP) or Alzheimer's disease pathology: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2016;15(10):1044-1053.

Caminiti SP, Ballarini T, Sala A, Cerami C, Presotto L, Santangelo R, et al. FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort. *Neuroimage Clin* 2018;18:167-177.

Caroli A, Prestia A, Galluzzi S, Ferrari C, van der Flier WM, Ossenkoppele R, et al. Mild cognitive impairment with suspected nonamyloid pathology (SNAP): Prediction of progression. *Neurology* 2015;84(5):508-515.

Cerami C, Dubois B, Boccardi M, Monsch AU, Demonet JF, Cappa SF, et al. Clinical validity of delayed recall tests as a gateway biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging* 2017;52:153-166.

Cerami C, Dodich A, Iannaccone S, Magnani G, Santangelo R, Presotto L, et al. A biomarker study in long-lasting amnesic mild cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther* 2018;10(1):42.

Chen MK, Mecca AP, Naganawa M, Finnema SJ, Toyonaga T, Lin SF, et al. Assessing Synaptic Density in Alzheimer Disease With Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A Positron Emission Tomographic Imaging. *JAMA Neurol* 2018;75(10):1215-1224.

Chen X, Cassady KE, Adams JN, Harrison TM, Baker SL, Jagust WJ. Regional Tau Effects on Prospective Cognitive Change in Cognitively Normal Older Adults. *J Neurosci* 2021;41(2):366-375.

Chen SD, Lu JY, Li HQ, Yang YX, Jiang JH, Cui M, et al. Staging tau pathology with tau PET in Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Transl Psychiatry* 2021;11(1):483.

Chételat G, Arbizu J, Barthel H, Garibotto V, Law I, Morbelli S, et al. Amyloid-PET and 18F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *Lancet Neurol* 2020;19(11):951-962.

Chiaravalloti A, Barbagallo G, Martorana A, Castellano AE, Ursini F, Schillaci O. Brain metabolic patterns in patients with suspected non-Alzheimer's pathophysiology (SNAP) and Alzheimer's disease (AD): is [¹⁸F] FDG a specific biomarker in these patients? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(9):1796-1805.

Chiotis K, Saint-Aubert L, Boccardi M, Gietl A, Picco A, Varrone A, et al. Clinical validity of increased cortical uptake of amyloid ligands on PET as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging* 2017;52:214-227.

Chiotis K, Saint-Aubert L, Rodriguez-Vieitez E, Leuzy A, Almkvist O, Savitcheva I, et al. Longitudinal changes of tau PET imaging in relation to hypometabolism in prodromal and Alzheimer's disease dementia. *Mol Psychiatry* 2018;23(7):1666-1673.

Chiotis K, Savitcheva I, Poulakis K, Saint-Aubert L, Wall A, Antoni G, et al. [¹⁸F]THK5317 imaging as a tool for predicting prospective cognitive decline in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 2021;26(10):5875-5887.

Cho H, Choi JY, Hwang MS, Lee SH, Ryu YH, Lee MS, et al. Subcortical ¹⁸F-AV-1451 binding patterns in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2017a;32(1):134-140.

Cho H, Baek MS, Choi JY, Lee SH, Kim JS, Ryu YH, et al. ¹⁸F-AV-1451 binds to motor-related subcortical gray and white matter in corticobasal syndrome. *Neurology* 2017b;89(11):1170-1178.

Cho H, Seo SW, Choi JY, Lee HS, Ryu YH, Lee MS, et al. Predominant subcortical accumulation of (18)F-flortaucipir binding in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurobiol Aging* 2018 Jun;66:112-121.

Cho H, Kim HJ, Choi JY, Ryu YH, Lee MS, Na DL, et al. (18)F-flortaucipir uptake patterns in clinical subtypes of primary progressive aphasia. *Neurobiol Aging* 2019a;75:187-197.

Cho H, Choi JY, Lee HS, Lee JH, Ryu YH, Lee MS, et al. Progressive Tau Accumulation in Alzheimer Disease: 2-Year Follow-up Study. *J Nucl Med* 2019b;60(11):1611-1621.

Choi JY, Cho H, Ahn SJ, Lee JH, Ryu YH, Lee MS, et al. Off-Target (18)F-AV-1451 Binding in the Basal Ganglia Correlates with Age-Related Iron Accumulation. *J Nucl Med* 2018;59(1):117-120.

Chung JK, Plitman E, Nakajima S, Caravaggio F, Iwata Y, Gerretsen P, et al. Hippocampal and Clinical Trajectories of Mild Cognitive Impairment with Suspected Non-Alzheimer's Disease Pathology. *J Alzheimers Dis* 2017;58(3):747-762.

Chung DC, Roemer S, Petrucelli L, Dickson DW. Cellular and pathological heterogeneity of primary tauopathies. *Mol Neurodegener* 2021;16(1):57.

Cline EN, Bicca MA, Viola KL, Klein WL. The Amyloid-beta Oligomer Hypothesis: Beginning of the Third Decade. *J Alzheimers Dis* 2018;64(S1):S567-S610.

Coakeley S, Cho SS, Koshimori Y, Rusjan P, Harris M, Ghadery C, et al. Positron emission tomography imaging of tau pathology in progressive supranuclear palsy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;37(9):3150-3160.

Coakeley S, Ang LC, Jansen GH, Cho SS, Lang AE, Houle S, et al. [¹⁸F]AV-1451 binding and postmortem pathology of CBD. *Mov Disord* 2018a;33(8):1360-1361.

Coakeley S, Cho SS, Koshimori Y, Rusjan P, Ghadery C, Kim J, et al. [¹⁸F]AV-1451 binding to neuromelanin in the substantia nigra in PD and PSP. *Brain Struct Funct* 2018b;223(2):589-595.

Convery RS, Jiao J, Clarke MTM, Moore KM, Koriath CAM, Woollacott IOC, et al. Longitudinal (¹⁸F)AV-1451 PET imaging in a patient with frontotemporal dementia due to a Q351R MAPT mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(1):106-108.

Coomans EM, Schoonhoven DN, Tuncel H, Verfaillie SCJ, Wolters EE, Boellaard R, et al. In vivo tau pathology is associated with synaptic loss and altered synaptic function. *Alzheimers Res Ther.* 2021 Feb 5;13(1):35.

Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol* 2014;128(6):755-766.

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(8):870-884.

Dani M, Brooks DJ, Edison P. Suspected non-Alzheimer's pathology - Is it non-Alzheimer's or non-amyloid? *Ageing Res Rev* 2017;36:20-31.

Das SR, Xie L, Wisse LEM, Ittyerah R, Tustison NJ, Dickerson BC, et al. Longitudinal and cross-sectional structural magnetic resonance imaging correlates of AV-1451 uptake. *Neurobiol Aging* 2018;66:49-58.

Das SR, Xie L, Wisse LEM, Vergnet N, Ittyerah R, Cui S, et al. In vivo measures of tau burden are associated with atrophy in early Braak stage medial temporal lobe regions in amyloid-negative individuals. *Alzheimers Dement* 2019;15(10):1286-1295.

DeKosky ST, Carrillo MC, Phelps C, Knopman D, Petersen RC, Frank R. Revision of the criteria for Alzheimer's disease: a symposium. *Alzheimers Dement* 2011; 7: e1–e12.

de Souza LC, Corlier F, Habert MO, Uspenskaya O, Maroy R, Lamari F, et al. Similar amyloid- β burden in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. *Brain* 2011;134(Pt 7):2036-2043.

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, 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? *JAlzheimers Dis* 2013;36(1):57-66.

Dodich A, Crespi C, Santi GC, Marcone A, Iannaccone S, Perani D, et al. Emotion Recognition Deficits in the Differential Diagnosis of Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Cognitive Marker for the Limbic-Predominant Phenotype. *J Int Neuropsychol Soc* 2021:1-7.

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(11):1118-1127.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;13(6):614-629.

Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol* 2021;20(6):484-496.

Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, Visser PJ, Mattsson N, Zetterberg H, et al. The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean? *Alzheimers Dement* 2014;10:713-723.e2.

Duyckaerts C. Tau pathology in children and young adults: can you still be unconditionally baptist? *Acta Neuropathol* 2011;121(2):145-147.

Duyckaerts C, Braak H, Brion JP, Buée L, Del Tredici K, Goedert M, et al. PART is part of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 2015;129(5):749-756.

Eisele YS, Duyckaerts C. Propagation of A β pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. *Acta Neuropathol* 2016;131(1):5-25.

Finnema SJ, Nabulsi NB, Eid T, Detyniecki K, Lin SF, Chen MK, et al. Imaging synaptic density in the living human brain. *Sci Transl Med* 2016;8(348):348ra96.

Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous MD Sr, Lu M, Arora AK, Trucchio SP, et al. Positron Emission Tomography Imaging With [18F]flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes. *JAMA Neurol* 2020;77(7):829-839.

Forman MS, Zhukareva V, Bergeron C, Chin SS, Grossman M, Clark C, et al. Signature tau neuropathology in gray and white matter of corticobasal degeneration. *Am J Pathol* 2002;160(6):2045-2053.

Frisoni GB, Boccardi M, Barkhof F, Blennow K, Cappa S, Chiotis K, et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *Lancet Neurol* 2017;16(8):661-676.

Ghirelli A, Tosakulwong N, Weigand SD, Clark HM, Ali F, Botha H, et al. Sensitivity-Specificity of Tau and Amyloid β Positron Emission Tomography in Frontotemporal Lobar Degeneration. *Ann Neurol* 2020;88(5):1009-1022.

Goedert M, Yamaguchi Y, Mishra SK, Higuchi M, Sahara N. Tau Filaments and the Development of Positron Emission Tomography Tracers. *Front Neurol* 2018;9:70.

Gogola A, Minhas DS, Villemagne VL, Cohen AD, Mountz JM, Pascoal TA, et al. Direct Comparison of the Tau PET Tracers ¹⁸F-Flortaucipir and ¹⁸F-MK-6240 in Human Subjects. *J Nucl Med* 2022;63(1):108-116.

Goodheart AE, Locascio JJ, Samore WR, Collins JA, Brickhouse M, Schultz A, et al. ¹⁸F-AV-1451 positron emission tomography in neuropathological substrates of corticobasal syndrome. *Brain* 2021;144(1):266-277.

Gordon BA, McCullough A, Mishra S, Blazey TM, Su Y, Christensen J, et al. Cross-sectional and longitudinal atrophy is preferentially associated with tau rather than amyloid beta positron emission tomography pathology. *Alzheimers Dement (Amst)* 2018;10:245-252.

- 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.
- Graff-Radford J, Lesnick TG, Savica R, Chen Q, Ferman TJ, Przybelski SA, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in dementia with Lewy bodies. *Brain Commun* 2020;2(1):fcaa040.
- Greaves CV, Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia. *J Neurol* 2019;266(8):2075-2086.
- Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988;38:900–903.
- Grøntvedt GR, Lauridsen C, Berge G, White LR, Salvesen Ø, Bråthen G, et al. The Amyloid, Tau, and Neurodegeneration (A/T/N) Classification Applied to a Clinical Research Cohort with Long-Term Follow-Up. *J Alzheimers Dis* 2020;74(3):829-837.
- Groot C, Doré V, Robertson J, Burnham SC, Savage G, Ossenkoppele R, et al. Mesial temporal tau is related to worse cognitive performance and greater neocortical tau load in amyloid- β -negative cognitively normal individuals. *Neurobiol Aging* 2021;97:41-48.
- Grothe MJ, Moscoso A, Ashton NJ, Karikari TK, Lantero-Rodriguez J, Snellman A, et al. Associations of Fully Automated CSF and Novel Plasma Biomarkers With Alzheimer Disease Neuropathology at Autopsy. *Neurology* 2021;97(12):e1229-42.
- Gunn RN, Gunn SR, Cunningham VJ. Positron emission tomography compartmental models. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21(6):635-652.
- Haeger A, Bottlaender M, Lagarde J, Porciuncula Baptista R, Rabrait-Lerman C, Luecken V, et al. What can 7T sodium MRI tell us about cellular energy depletion and neurotransmission in Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement* 2021;17(11):1843-1854.
- 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(Pt 4):1252-1264.
- Hamelin L, Lagarde J, Dorothée G, Potier MC, Corlier F, Kuhnast B, et al. Distinct dynamic profiles of microglial activation are associated with progression of Alzheimer's disease. *Brain* 2018;141(6):1855-1870.
- Hammes J, Bischof GN, Giehl K, Faber J, Drzezga A, Klockgether T, et al. Elevated in vivo [¹⁸F]-AV-1451 uptake in a patient with progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2017;32(1):170-171.
- Han X, Jovicich J, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, Czanner S, et al. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage* 2006;32(1):180-194.
- Hansen AK, Brooks DJ, Borghammer P. MAO-B Inhibitors Do Not Block In Vivo Flortaucipir([¹⁸F]-AV-1451) Binding. *Mol Imaging Biol* 2018;20(3):356-360.

Hansson O, Seibyl J, Stomrud E, Zetterberg H, Trojanowski JQ, Bittner T, et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimers Dement* 2018;14:1470-1481.

Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Res Ther* 2019;11:34.

Hansson O, Cullen N, Zetterberg H; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Blennow K, Mattsson-Carlsson N. Plasma phosphorylated tau181 and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(1):259-265.

Harris JM, Gall C, Thompson JC, Richardson AM, Neary D, du Plessis D, et al. Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology* 2013;81(21):1832-1839.

Harrison TM, La Joie R, Maass A, Baker SL, Swinnerton K, Fenton L, et al. Longitudinal tau accumulation and atrophy in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2019;85(2):229-240.

Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord* 2017;32(6):853-864.

Holland N, Jones PS, Savulich G, Wiggins JK, Hong YT, Fryer TD, et al. Synaptic Loss in Primary Tauopathies Revealed by [(11) C]UCB-J Positron Emission Tomography. *Mov Disord* 2020;35(10):1834-1842.

Holland N, Malpetti M, Rittman T, Mak EE, Passamonti L, Kaalund SS, et al. Molecular pathology and synaptic loss in primary tauopathies: an 18F-AV-1451 and 11C-UCB-J PET study. *Brain* 2021 Aug 16:awab282. doi: 10.1093/brain/awab282.

Holtzman DM, Carrillo MC, Hendrix JA, Bain LJ, Catafau AM, Gault LM, et al. Tau: From research to clinical development. *Alzheimers Dement* 2016;12(10):1033-1039.

Hong Z, Tian C, Stewart T, Aro P, Soltys D, Bercow M, et al. Development of a Sensitive Diagnostic Assay for Parkinson Disease Quantifying alpha-Synuclein-Containing Extracellular Vesicles. *Neurology* 2021;96(18):e2332-e2345.

Hornberger M, Piguet O. Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. *Brain* 2012;135(Pt 3):678-692.

Hu W, Zhang X, Tung YC, Xie S, Liu F, Iqbal K. Hyperphosphorylation determines both the spread and the morphology of tau pathology. *Alzheimers Dement* 2016;12(10):1066-1077.

Humphrey WO, Martindale R, Pendlebury WW, DeWitt JC. Primary age-related tauopathy (PART) in the general autopsy setting: Not just a disease of the elderly. *Brain Pathol* 2021;31(2):381-384.

Iaccarino L, La Joie R, Edwards L, Strom A, Schonhaut DR, Ossenkoppele R, et al. Spatial Relationships between Molecular Pathology and Neurodegeneration in the Alzheimer's Disease Continuum. *Cereb Cortex* 2021;31(1):1-14.

Ikonomovic MD, Abrahamson EE, Price JC, Mathis CA, Klunk WE. [F-18]AV-1451 positron emission tomography retention in choroid plexus: More than "off-target" binding. *Ann Neurol* 2016;80(2):307-308.

Iqbal K, Liu F, Gong CX. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. *Nat Rev Neurol* 2016;12(1):15-27.

Irwin DJ, Brettschneider J, McMillan CT, Cooper F, Olm C, Arnold SE, et al. Deep clinical and neuropathological phenotyping of Pick disease. *Ann Neurol* 2016;79(2):272-287.

Irwin DJ, Lleó A, Xie SX, McMillan CT, Wolk DA, Lee EB, et al. Ante mortem cerebrospinal fluid tau levels correlate with postmortem tau pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol* 2017;82(2):247-258.

Ishiki A, Harada R, Okamura N, Tomita N, Rowe CC, Villemagne VL, et al. Tau imaging with [(18) F]THK-5351 in progressive supranuclear palsy. *Eur J Neurol* 2017;24(1):130-136.

Ismail R, Parbo P, Madsen LS, Hansen AK, Hansen KV, Schaldemose JL, et al. The relationships between neuroinflammation, beta-amyloid and tau deposition in Alzheimer's disease: a longitudinal PET study. *J Neuroinflammation* 2020;17(1):151.

Jack CR Jr, Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V, et al. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2012;71(6):765-775.

Jack CR Jr, Knopman DS, Chételat G, Dickson D, Fagan AM, Frisoni GB, et al. Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology--concept and controversy. *Nat Rev Neurol* 2016;12(2):117-124.

Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, Therneau TM, Lowe VJ, Knopman DS, et al. Defining imaging biomarker cut points for brain aging and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2017;13:205-216.

Jack CR Jr, Wiste HJ, Schwarz CG, Lowe VJ, Senjem ML, Vemuri P, et al. Longitudinal tau PET in ageing and Alzheimer's disease. *Brain* 2018a;141(5):1517-1528.

Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018b;14(4):535-562.

Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, Therneau TM, Lowe VJ, Knopman DS, et al. Predicting future rates of tau accumulation on PET. *Brain* 2020;143(10):3136-3150.

Jagust W. Time for tau. *Brain* 2014;137(Pt 6):1570-1571.

Janelidze S, Stomrud E, Brix B, Hansson O. Towards a unified protocol for handling of CSF before β -amyloid measurements. *Alzheimers Res Ther* 2019;11:63.

Janelidze S, Stomrud E, Smith R, Palmqvist S, Mattsson N, Airey DC, et al. Cerebrospinal fluid p-tau217 performs better than p-tau181 as a biomarker of Alzheimer's disease. *Nat Commun* 2020;11:1683.

Janelidze S, Berron D, Smith R, Strandberg O, Proctor NK, Dage JL, et al. Associations of Plasma Phospho-Tau217 Levels With Tau Positron Emission Tomography in Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurol* 2021;78(2):149-156.

Jellinger KA, Alafuzoff I, Attems J, Beach TG, Cairns NJ, Crary JF, et al. PART, a distinct tauopathy, different from classical sporadic Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 2015;129(5):757-762.

Jellinger KA. Different patterns of hippocampal tau pathology in Alzheimer's disease and PART. *Acta Neuropathol* 2018;136(5):811-813.

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(5):592-597.

Joachim CL, Morris JH, Selkoe DJ. Diffuse senile plaques occur commonly in the cerebellum in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1989;135(2):309-319.

Jones DT, Knopman DS, Graff-Radford J, Syrjanen JA, Senjem ML, Schwarz CG, et al. In vivo (18)F-AV-1451 tau PET signal in MAPT mutation carriers varies by expected tau isoforms. *Neurology* 2018;90(11):e947-e954.

Josephs KA, Whitwell JL, Tosakulwong N, Weigand SD, Murray ME, Liesinger AM, et al. TAR DNA-binding protein 43 and pathological subtype of Alzheimer's disease impact clinical features. *Ann Neurol* 2015;78(5):697-709.

Josephs KA, Whitwell JL, Tacik P, Duffy JR, Senjem ML, Tosakulwong N, et al. [¹⁸F]AV-1451 tau-PET uptake does correlate with quantitatively measured 4R-tau burden in autopsy-confirmed corticobasal degeneration. *Acta Neuropathol* 2016;132(6):931-933.

Josephs KA, Martin PR, Botha H, Schwarz CG, Duffy JR, Clark HM, et al. [(18) F]AV-1451 tau-PET and primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2018;83(3):599-611.

Josephs KA, Murray ME, Tosakulwong N, Weigand SD, Knopman DS, Petersen RC, et al. Brain atrophy in primary age-related tauopathy is linked to transactive response DNA-binding protein of 43 kDa. *Alzheimers Dement* 2019;15(6):799-806.

Josephs KA, Martin PR, Weigand SD, Tosakulwong N, Buciu M, Murray ME, et al. Protein contributions to brain atrophy acceleration in Alzheimer's disease and primary age-related tauopathy. *Brain* 2020;143(11):3463-3476.

Josephs K, Tosakulwong N, Weigand S, Buciuic M, Lowe V, Dickson D, et al. Relationship between ¹⁸F-flortaucipir uptake and histologic lesion types in 4-repeat tauopathies. *J Nucl Med* 2021 Sep 23;jnumed.121.262685.

Jung NY, Kim ES, Kim HS, Jeon S, Lee MJ, Pak K, et al. Comparison of Diagnostic Performances Between Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Amyloid PET in a Clinical Setting. *J Alzheimers Dis* 2020;74:473-490.

Jutten RJ, Sikkes SAM, Amariglio RE, Buckley RF, Properzi MJ, Marshall GA, et al. Identifying Sensitive Measures of Cognitive Decline at Different Clinical Stages of Alzheimer's Disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2021;27(5):426-438.

Kang SG, Eskandari-Sedighi G, Hromadkova L, Safar JG, Westaway D. Cellular Biology of Tau Diversity and Pathogenic Conformers. *Front Neurol* 2020;11:590199.

Kapasi A, Yu L, Boyle PA, Barnes LL, Bennett DA, Schneider JA. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy, ADNC pathology, and cognitive decline in aging. *Neurology* 2020;95(14):e1951-e1962.

Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, Janelidze S, Benedet AL, Rodriguez JL, et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *Lancet Neurol* 2020;19(5):422-433.

Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, et al. In vivo visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by ¹⁸F-THK5351 PET. *Neurology* 2016;87(22):2309-2316.

Kim HJ, Lee JH, Cheong EN, Chung SE, Jo S, Shim WH, et al. Elucidating the Risk Factors for Progression from Amyloid-Negative Amnesic Mild Cognitive Impairment to Dementia. *Curr Alzheimer Res* 2020;17(10):893-903.

Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55: 306–319.

Koga S, Sanchez-Contreras M, Josephs KA, Uitti RJ, Graff-Radford N, van Gerpen JA, et al. Distribution and characteristics of transactive response DNA binding protein 43 kDa pathology in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2017;32(2):246-255.

Kuebler L, Buss S, Leonov A, Ryazanov S, Schmidt F, Maurer A, et al. [¹¹C]MODAG-001-towards a PET tracer targeting α -synuclein aggregates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48(6):1759-1772.

Lagarde J, Valabrègue R, Corvol J-C, Pineau F, Le Ber I, Vidailhet M, et al. Are Frontal Cognitive and Atrophy Patterns Different in PSP and bvFTD? A Comparative Neuropsychological and VBM Study. *PLoS ONE* 2013 ;8(11): e80353.

Lagarde J, Sarazin M, Chauviré V, Stankoff B, Kas A, Lacomblez L, et al. Cholinergic Changes in Aging and Alzheimer Disease: An [¹⁸F]-F-A-85380 Exploratory PET Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2017;31(1):8-12.

Lagarde J, Sarazin M, Bottlaender M. In vivo PET imaging of neuroinflammation in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2018;125(5):847-867.

Lagarde J, Olivieri P, Caillé F, Gervais P, Baron JC, Bottlaender M, et al. [¹⁸F]-AV-1451 Tau PET imaging in Alzheimer's Disease and suspected non-AD tauopathies using a late acquisition time window. *J Neurol* 2019;266(12):3087-3097.

Lagarde J, Olivieri P, Tonietto M, Gervais P, Comtat C, Caillé F, et al. Distinct amyloid and tau PET signatures are associated with diverging clinical and imaging trajectories in patients with amnesic syndrome of the hippocampal type. *Transl Psychiatry* 2021;11(1):498.

Lagarde J, Olivieri P, Bottlander M, Sarazin M. Diagnostic clinico-biologique de la maladie d'Alzheimer. *EMC – Neurologie* 2021a.

Lagarde J, Olivieri P, Bottlaender M, Sarazin M. Impact de l'imagerie TEP métabolique et moléculaire dans les maladies neurodégénératives cognitives. *Pratique Neurologique – FMC* 2021b;12:180-9.

La Joie R, Bejanin A, Fagan AM, Ayakta N, Baker SL, Bourakova V, et al. Associations between [¹⁸F]AV1451 tau PET and CSF measures of tau pathology in a clinical sample. *Neurology* 2018;90(4):e282-e290.

La Joie R, Ayakta N, Seeley WW, Borys E, Boxer AL, DeCarli C, et al. Multisite study of the relationships between antemortem [¹¹C]PIB-PET Centiloid values and postmortem measures of Alzheimer's disease neuropathology. *Alzheimers Dement* 2019;15:205-216.

La Joie R, Visani AV, Baker SL, Brown JA, Bourakova V, Cha J, et al. Prospective longitudinal atrophy in Alzheimer's disease correlates with the intensity and topography of baseline tau-PET. *Sci Transl Med* 2020;12(524):eaau5732.

Lammertsma AA, Hume SP. Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage* 1996;4(3 Pt 1):153-158.

Landau SM, Horng A, Fero A, Jagust WJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Amyloid negativity in patients with clinically diagnosed Alzheimer disease and MCI. *Neurology* 2016;86(15):1377-1385.

Lee CM, Jacobs HIL, Marquié M, Becker JA, Andrea NV, Jin DS, et al. 18F-Flortaucipir Binding in Choroid Plexus: Related to Race and Hippocampus Signal. *J Alzheimers Dis* 2018;62(4):1691-1702.

Lee H, Seo S, Lee SY, Jeong HJ, Woo SH, Lee KM, et al. [¹⁸F]-THK5351 PET Imaging in Patients With Semantic Variant Primary Progressive Aphasia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2018;32(1):62-69.

Leroux E, Perbet R, Caillieuz R, Richetin K, Lieger S, Espourteille J, et al. Extracellular vesicles: Major actors of heterogeneity in tau spreading among human tauopathies. *Mol Ther* 2021:S1525-0016(21)00475-5.

Lesman-Segev OH, La Joie R, Iaccarino L, Lobach I, Rosen HJ, Seo SW, et al. Diagnostic Accuracy of Amyloid versus ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Autopsy-Confirmed Dementia. *Ann Neurol* 2021;89(2):389-401.

Leuzy A, Pascoal TA, Strandberg O, Insel P, Smith R, Mattsson-Carlgrén N, et al. A multicenter comparison of [¹⁸F]flortaucipir, [¹⁸F]RO948, and [¹⁸F]MK6240 tau PET tracers to detect a common target ROI for differential diagnosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48(7):2295-2305.

Lewis J, Dickson DW. Propagation of tau pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. *Acta Neuropathol* 2016;131(1):27-48.

Leyton CE, Villemagne VL, Savage S, Pike KE, Ballard KJ, Piguet O, et al. Subtypes of progressive aphasia: application of the International Consensus Criteria and validation using beta-amyloid imaging. *Brain* 2011;134(Pt 10):3030-3043.

Leyton CE, Britton AK, Hodges JR, Halliday GM, Kril JJ. Distinctive pathological mechanisms involved in primary progressive aphasias. *Neurobiol Aging* 2016;38:82-92.

Li L, Liu FT, Li M, Lu JY, Sun YM, Liang X, et al. Clinical Utility of (18) F-APN-1607 Tau PET Imaging in Patients with Progressive Supranuclear Palsy. *Mov Disord* 2021;36(10):2314-2323.

Likeman M, Anderson V, Stevens J. Visual assessment of atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of pathologically confirmed young-onset dementias. *Arch Neurol* 2005; 62: 1410–1415.

Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47(1):1-9.

Liu T, Sachdev PS, Lipnicki DM, Jiang J, Geng G, Zhu W, et al. Limited relationships between two-year changes in sulcal morphology and other common neuroimaging indices in the elderly. *Neuroimage* 2013;83:12-17.

Lockhart SN, Ayakta N, Winer JR, La Joie R, Rabinovici GD, Jagust WJ. Elevated ¹⁸F-AV-1451 PET tracer uptake detected in incidental imaging findings. *Neurology* 2017;88(11):1095-1097.

Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Ding YS, Alexoff DL. Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16(5):834-840.

Lowe VJ, Lundt ES, Albertson SM, Przybelski SA, Senjem ML, Parisi JE, et al. Neuroimaging correlates with neuropathologic schemes in neurodegenerative disease. *Alzheimers Dement* 2019;15(7):927-939.

Ly CV, Koenig L, Christensen J, Gordon B, Beaumont H, Dahiya S, et al. Tau positron emission tomography imaging in C9orf72 repeat expansion carriers. *Eur J Neurol* 2019;26(9):1235-1239.

McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017;89(1):88-100.

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(7):939-944.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):263-269.

McMillan CT, Irwin DJ, Nasrallah I, Phillips JS, Spindler M, Rascovsky K, et al. Multimodal evaluation demonstrates in vivo ¹⁸F-AV-1451 uptake in autopsy-confirmed corticobasal degeneration. *Acta Neuropathol* 2016;132(6):935-937.

Mak E, Kouli A, Holland N, Nicasastro N, Savulich G, Surendranathan A, et al. [¹⁸F]-AV-1451 binding in the substantia nigra as a marker of neuromelanin in Lewy body diseases. *Brain Commun* 2021;3(3):fcab177.

Makaretz SJ, Quimby M, Collins J, Makris N, McGinnis S, Schultz A, et al. Flortaucipir tau PET imaging in semantic variant primary progressive aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(10):1024-1031.

Malpetti M, Kievit RA, Passamonti L, Jones PS, Tsvetanov KA, Rittman T, et al. Microglial activation and tau burden predict cognitive decline in Alzheimer's disease. *Brain* 2020a;143(5):1588-1602.

Malpetti M, Passamonti L, Rittman T, Jones PS, Vázquez Rodríguez P, Bevan-Jones WR, et al. Neuroinflammation and Tau Colocalize in vivo in Progressive Supranuclear Palsy. *Ann Neurol* 2020b;88(6):1194-1204.

Malpetti M, Kaalund SS, Tsvetanov KA, Rittman T, Briggs M, Allinson K, et al. In vivo (18)F-flortaucipir PET does not accurately support the staging of progressive supranuclear palsy. *J Nucl Med* 2021a Nov 18;jnumed.121.262985.

Malpetti M, Rittman T, Jones PS, Cope TE, Passamonti L, Bevan-Jones WR, et al. In vivo PET imaging of neuroinflammation in familial frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021b;92(3):319-322.

Malpetti M, Passamonti L, Jones PS, Street D, Rittman T, Fryer TD, et al. Neuroinflammation predicts disease progression in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021c;92(7):769-775.

- Malpetti M, Holland N, Jones PS, Ye R, Cope TE, Fryer TD, et al. Synaptic density in carriers of C9orf72 mutations: a [¹¹C]UCB-J PET study. *Ann Clin Transl Neurol* 2021d;8(7):1515-1523.
- Mammana A, Baiardi S, Quadalti C, Rossi M, Donadio V, Capellari S, et al. RT-QuIC Detection of Pathological α -Synuclein in Skin Punches of Patients with Lewy Body Disease. *Mov Disord* 2021;36(9):2173-2177.
- Mangin JF, Rivière D, Cachia A, Duchesnay E, Cointepas Y, Papadopoulos-Orfanos D, et al. A framework to study the cortical folding patterns. *Neuroimage* 2004;23 Suppl 1:S129-38.
- Manjón JV, Coupé P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Front Neuroinform* 2016;10:30.
- Mank A, van Maurik IS, Bakker ED, van de Glind EMM, Jönsson L, Kramberger MG, et al. Identifying relevant outcomes in the progression of Alzheimer's disease; what do patients and care partners want to know about prognosis? *Alzheimers Dement (N Y)* 2021;7(1):e12189.
- Marquié M, Normandin MD, Vanderburg CR, Costantino IM, Bien EA, Rycyna LG, et al. Validating novel tau positron emission tomography tracer [F-18]-AV-1451 (T807) on postmortem brain tissue. *Ann Neurol* 2015;78(5):787-800.
- Marquié M, Siao Tick Chong M, Antón-Fernández A, Verwer EE, Sáez-Calveras N, Meltzer AC, et al. [F-18]-AV-1451 binding correlates with postmortem neurofibrillary tangle Braak staging. *Acta Neuropathol* 2017a;134:619-628.
- Marquié M, Verwer EE, Meltzer AC, Kim SJW, Agüero C, Gonzalez J, et al. Lessons learned about [F-18]-AV-1451 off-target binding from an autopsy-confirmed Parkinson's case. *Acta Neuropathol Commun* 2017b;5(1):75.
- 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* 2017c;81(1):117-128.
- Mathotaarachchi S, Wang S, Shin M, Pascoal TA, Benedet AL, Kang MS, et al. VoxelStats: A MATLAB Package for Multi-Modal Voxel-Wise Brain Image Analysis. *Front Neuroinform* 2016;10:20.
- Mattsson-Carlgrén N, Leuzy A, Janelidze S, Palmqvist S, Stomrud E, Strandberg O, et al. The implications of different approaches to define AT(N) in Alzheimer disease. *Neurology* 2020;94(21):e2233-e2244.
- Meeter LHH, Vijverberg EG, Del Campo M, Rozemuller AJM, Donker Kaat L, de Jong FJ, et al. Clinical value of neurofilament and phospho-tau/tau ratio in the frontotemporal dementia spectrum. *Neurology* 2018;90(14):e1231-e1239.
- Mehta RI, Schneider JA. What is 'Alzheimer's disease'? The neuropathological heterogeneity of clinically defined Alzheimer's dementia. *Curr Opin Neurol* 2021;34(2):237-245.

Mellon EA, Pilkinton DT, Clark CM, Elliott MA, Witschey WR 2nd, Borthakur A, et al. Sodium MR imaging detection of mild Alzheimer disease: preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30(5):978-984.

Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001;49(4):425-432.

Meyer PF, Pichet Binette A, Gonneaud J, Breitner JCS, Villeneuve S. Characterization of Alzheimer Disease Biomarker Discrepancies Using Cerebrospinal Fluid Phosphorylated Tau and AV1451 Positron Emission Tomography. *JAMA Neurol* 2020;77(4):508-516.

Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2021;384(18):1691-1704.

Mishra SK, Yamaguchi Y, Higuchi M, Sahara N. Pick's Tau Fibril Shows Multiple Distinct PET Probe Binding Sites: Insights from Computational Modelling. *Int J Mol Sci* 2020;22(1):349.

Mohamed SA, Herrmann K, Adlung A, Paschke N, Hausner L, FrÖlich L, et al. Evaluation of Sodium ((23)Na) MR-imaging as a Biomarker and Predictor for Neurodegenerative Changes in Patients With Alzheimer's Disease. *In Vivo* 2021;35(1):429-435.

Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, Engelborghs S, Lewczuk P, Perret-Liaudet A, et al. The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimers Dement* 2014;10:808-817.

Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R, Bednar MM, Bittner T, Cummings J, et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathol* 2018;136:821-853.

Montembeault M, Brambati SM, Lamari F, Michon A, Samri D, Epelbaum S, et al. Atrophy, metabolism and cognition in the posterior cortical atrophy spectrum based on Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers. *Neuroimage Clin* 2018; 20: 1018-1025.

Moloney CM, Lowe VJ, Murray ME. Visualization of neurofibrillary tangle maturity in Alzheimer's disease: A clinicopathologic perspective for biomarker research. *Alzheimers Dement* 2021;17(9):1554-1574.

Mura T, Coley N, Amieva H, Berr C, Gabelle A, Ousset PJ, et al. Cognitive decline as an outcome and marker of progression toward dementia, in early preventive trials. *Alzheimers Dement* 2021 Sep 5. doi: 10.1002/alz.12431.

Murugan NA, Chiotis K, Rodriguez-Vieitez E, Lemoine L, Ågren H, Nordberg A. Cross-interaction of tau PET tracers with monoamine oxidase B: evidence from in silico modelling and in vivo imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(6):1369-1382.

Murugan NA, Nordberg A, Ågren H. Cryptic Sites in Tau Fibrils Explain the Preferential Binding of the AV-1451 PET Tracer toward Alzheimer's Tauopathy. *ACS Chem Neurosci* 2021;12(13):2437-2447.

Nelson PT, Schmitt FA, Lin Y, Abner EL, Jicha GA, Patel E, et al. Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features. *Brain* 2011;134(Pt 5):1506-1518.

Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain* 2019;142(6):1503-1527.

Nettiksimmons J, DeCarli C, Landau S, Beckett L; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Biological heterogeneity in ADNI amnesic mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 2014;10(5):511-521.e1.

Nho K, Saykin AJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Nelson PT. Hippocampal Sclerosis of Aging, a Common Alzheimer's Disease 'Mimic': Risk Genotypes are Associated with Brain Atrophy Outside the Temporal Lobe. *J Alzheimers Dis* 2016;52(1):373-383.

Nicastro N, Rodriguez PV, Malpetti M, Bevan-Jones WR, Simon Jones P, Passamonti L, et al. (18)F-AV1451 PET imaging and multimodal MRI changes in progressive supranuclear palsy. *J Neurol* 2020;267(2):341-349.

Nicolini F, Wilson H, Hirschbichler S, Yousaf T, Pagano G, Whittington A, et al. Disease-related patterns of in vivo pathology in Corticobasal syndrome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(13):2413-2425.

Nilson AN, English KC, Gerson JE, Barton Whittle T, Nicolas Crain C, Xue J, et al. Tau Oligomers Associate with Inflammation in the Brain and Retina of Tauopathy Mice and in Neurodegenerative Diseases. *J Alzheimers Dis* 2017;55(3):1083-1099.

Nisbet RM, Polanco JC, Ittner LM, Götz J. Tau aggregation and its interplay with amyloid- β . *Acta Neuropathol* 2015;129(2):207-20.

Nobili F, Arbizu J, Bouwman F, Drzezga A, Agosta F, Nestor P, et al. European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus. *Eur J Neurol* 2018;25:1201-1217.

Olivieri P, Lagarde J, Lehericy S, Valabrègue R, Michel A, Macé P, et al. Early alteration of the locus coeruleus in phenotypic variants of Alzheimer's disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6(7):1345-1351.

Ono M, Sahara N, Kumata K, Ji B, Ni R, Koga S, et al. Distinct binding of PET ligands PBB3 and AV-1451 to tau fibril strains in neurodegenerative tauopathies. *Brain* 2017;140(3):764-780.

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(Pt 5):1551-1567.

Ossenkoppele R, Iaccarino L, Schonhaut DR, Brown JA, La Joie R, O'Neil JP, et al. Tau covariance patterns in Alzheimer's disease patients match intrinsic connectivity networks in the healthy brain. *Neuroimage Clin* 2019;23:101848.

Ossenkoppele R, Smith R, Mattsson-Carlgrén N, Groot C, Leuzy A, Strandberg O, et al. Accuracy of Tau Positron Emission Tomography as a Prognostic Marker in Preclinical and Prodromal Alzheimer Disease: A Head-to-Head Comparison Against Amyloid Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Neurol* 2021a;78(8):961-971.

Ossenkoppele R, Reimand J, Smith R, Leuzy A, Strandberg O, Palmqvist S, et al. Tau PET correlates with different Alzheimer's disease-related features compared to CSF and plasma p-tau biomarkers. *EMBO Mol Med* 2021b;13(8):e14398.

Palleis C, Sauerbeck J, Beyer L, Harris S, Schmitt J, Morenas-Rodriguez E, et al. In Vivo Assessment of Neuroinflammation in 4-Repeat Tauopathies. *Mov Disord* 2021;36(4):883-894.

Palmqvist S, Mattsson N, Hansson O; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid- β accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain* 2016;139:1226-1236.

Pardini M, Huey ED, Spina S, Kreisl WC, Morbelli S, Wassermann EM, et al. FDG-PET patterns associated with underlying pathology in corticobasal syndrome. *Neurology* 2019;92(10):e1121-e1135.

Pascoal TA, Benedet AL, Tudorascu DL, Therriault J, Mathotaarachchi S, Savard M, et al. Longitudinal ¹⁸F-MK-6240 tau tangles accumulation follows Braak stages. *Brain* 2021a;144(11):3517-3528.

Pascoal TA, Benedet AL, Ashton NJ, Kang MS, Therriault J, Chamoun M, et al. Microglial activation and tau propagate jointly across Braak stages. *Nat Med* 2021b;27(9):1592-1599.

Pascual B, Funk Q, Zanotti-Fregonara P, Pal N, Rockers E, Yu M, et al. Multimodal (¹⁸F)-AV-1451 and MRI Findings in Nonfluent Variant of Primary Progressive Aphasia: Possible Insights on Nodal Propagation of Tau Protein Across the Syntactic Network. *J Nucl Med* 2020;61(2):263-269.

Pascual B, Funk Q, Zanotti-Fregonara P, Cykowski MD, Veronese M, Rockers E, et al. Neuroinflammation is highest in areas of disease progression in semantic dementia. *Brain* 2021;144(5):1565-1575.

Passamonti L, Vázquez Rodríguez P, Hong YT, Allinson KS, Williamson D, Borchert RJ, et al. ¹⁸F-AV-1451 positron emission tomography in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain* 2017;140(3):781-791.

Pereira JB, Janelidze S, Stomrud E, Palmqvist S, van Westen D, Dage JL, et al. Plasma markers predict changes in amyloid, tau, atrophy and cognition in non-demented subjects. *Brain* 2021a;144(9):2826-2836.

Pereira JB, Janelidze S, Ossenkoppele R, Kvartsberg H, Brinkmalm A, Mattsson-Carlgrén N, et al. Untangling the association of amyloid-beta and tau with synaptic and axonal loss in Alzheimer's disease. *Brain* 2021b;144(1):310-324.

- Pontecorvo MJ, Devous MD, Kennedy I, Navitsky M, Lu M, Galante N, et al. A multicentre longitudinal study of flortaucipir (18F) in normal ageing, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia. *Brain* 2019;142(6):1723-1735.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134(Pt 9):2456-2477.
- Ren Y, Li S, Chen S, Sun X, Yang F, Wang H, et al. TDP-43 and Phosphorylated TDP-43 Levels in Paired Plasma and CSF Samples in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurol* 2021;12:663637.
- Respondek G, Grimm MJ, Piot I, Arzberger T, Compta Y, Englund E, et al. Validation of the movement disorder society criteria for the diagnosis of 4-repeat tauopathies. *Mov Disord* 2020;35(1):171-176.
- Reuter M, Rosas HD, Fischl B. Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. *Neuroimage* 2010;53(4):1181-1196.
- Reuter M, Fischl B. Avoiding asymmetry-induced bias in longitudinal image processing. *Neuroimage* 2011;57(1):19-21.
- Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-Subject Template Estimation for Unbiased Longitudinal Image Analysis. *NeuroImage* 2012;61(4):1402-1418.
- Robinson JL, Porta S, Garrett FG, Zhang P, Xie SX, Suh E, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy differs from frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 2020;143(9):2844-2857.
- Robinson JL, Richardson H, Xie SX, Suh E, Van Deerlin VM, Alfarro B, et al. The development and convergence of co-pathologies in Alzheimer's disease. *Brain* 2021;144(3):953-962.
- Ross SJ, Graham N, Stuart-Green L, Prins M, Xuereb J, Patterson K, et al. Progressive biparietal atrophy: an atypical presentation of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:388-395.
- Sabri O, Meyer PM, Gräf S, Hesse S, Wilke S, Becker GA, et al. Cognitive correlates of alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors in mild Alzheimer's dementia. *Brain* 2018;141(6):1840-1854.
- Sanchez JS, Becker JA, Jacobs HIL, Hanseeuw BJ, Jiang S, Schultz AP, et al. The cortical origin and initial spread of medial temporal tauopathy in Alzheimer's disease assessed with positron emission tomography. *Sci Transl Med* 2021;13(577):eabc0655.
- Sander K, Lashley T, Gami P, Gendron T, Lythgoe MF, Rohrer JD, et al. Characterization of tau positron emission tomography tracer [¹⁸F]AV-1451 binding to postmortem tissue in Alzheimer's disease, primary tauopathies, and other dementias. *Alzheimers Dement* 2016;12(11):1116-1124.

Santos-Santos MA, Rabinovici GD, Iaccarino L, Ayakta N, Tammewar G, Lobach I, et al. Rates of Amyloid Imaging Positivity in Patients With Primary Progressive Aphasia. *JAMA Neurol* 2018;75(3):342-352.

Sarazin M, Chauvire V, Gerardin E, Colliot O, Kinkingnehun S, de Souza LC. The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *J Alzheimers Dis* 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(Pt 5):1321-1324.

Schaevebeke J, Evenepoel C, Declercq L, Gabel S, Meersmans K, Bruffaerts R, et al. Distinct [(18)F]THK5351 binding patterns in primary progressive aphasia variants. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(13):2342-2357.

Schaevebeke J, Celen S, Cornelis J, Ronisz A, Serdons K, Van Laere K, et al. Binding of [(18)F]AV1451 in post mortem brain slices of semantic variant primary progressive aphasia patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47(8):1949-1960.

Schindler SE, Gray JD, Gordon BA, Xiong C, Batrla-Utermann R, Quan M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers measured by Elecsys assays compared to amyloid imaging. *Alzheimers Dement* 2018a;14:1460-1469.

Schindler SE, Sutphen CL, Teunissen C, McCue LM, Morris JC, Holtzman DM, et al. Upward drift in cerebrospinal fluid amyloid β 42 assay values for more than 10 years. *Alzheimers Dement* 2018b;14:62-70.

Schöll M, Lockhart SN, Schonhaut DR, O'Neil JP, Janabi M, Ossenkuppele R, et al. PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. *Neuron* 2016;89(5):971-982.

Schonhaut DR, McMillan CT, Spina S, Dickerson BC, Siderowf A, Devous MD Sr, et al. (18) F-flortaucipir tau positron emission tomography distinguishes established progressive supranuclear palsy from controls and Parkinson disease: A multicenter study. *Ann Neurol* 2017;82(4):622-634.

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(Pt 5):1539-1550.

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* 2015;44:525-539.

Seppala TT, Nerg O, Koivisto AM, Rummukainen J, Puli L, Zetterberg H. CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings. *Neurology* 2012; 78: 1568–1575.

Sexton C, Snyder H, Beher D, Boxer AL, Brannelly P, Brion JP, et al. Current directions in tau research: Highlights from Tau 2020. *Alzheimers Dement* 2021 Sep 28. doi: 10.1002/alz.12452.

- Shcherbinin S, Schwarz AJ, Joshi A, Navitsky M, Flitter M, Shankle WR, et al. Kinetics of the Tau PET Tracer 18F-AV-1451 (T807) in Subjects with Normal Cognitive Function, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer Disease. *J Nucl Med* 2016;57(10):1535-1542.
- Shi Y, Zhang W, Yang Y, Murzin AG, Falcon B, Kotecha A, et al. Structure-based classification of tauopathies. *Nature* 2021;598(7880):359-363.
- Simrén J, Ashton NJ, Blennow K, Zetterberg H. An update on fluid biomarkers for neurodegenerative diseases: recent success and challenges ahead. *Curr Opin Neurobiol* 2020;61:29-39.
- Sintini I, Martin PR, Graff-Radford J, Senjem ML, Schwarz CG, Machulda MM, et al. Longitudinal tau-PET uptake and atrophy in atypical Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin* 2019a;23:101823.
- Sintini I, Schwarz CG, Senjem ML, Reid RI, Botha H, Ali F, et al. Multimodal neuroimaging relationships in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2019b;66:56-61.
- Smirnov DS, Galasko D, Hansen LA, Edland SD, Brewer JB, Salmon DP. Trajectories of cognitive decline differ in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2019;75:169-177.
- 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(Pt 9):2372-2379.
- Smith R, Schain M, Nilsson C, Strandberg O, Olsson T, Hägerström D, et al. Increased basal ganglia binding of ¹⁸F-AV-1451 in patients with progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2017a;32(1):108-114.
- Smith R, Schöll M, Widner H, van Westen D, Svenningsson P, Hägerström D, et al. In vivo retention of (18F)-AV-1451 in corticobasal syndrome. *Neurology* 2017b;89(8):845-853.
- Smith R, Schöll M, Honer M, Nilsson CF, Englund E, Hansson O. Tau neuropathology correlates with FDG-PET, but not AV-1451-PET, in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 2017c;133(1):149-151.
- Smith R, Santillo AF, Waldö ML, Strandberg O, Berron D, Vestberg S, et al. ¹⁸F-Flortaucipir in TDP-43 associated frontotemporal dementia. *Sci Rep* 2019a;9(1):6082.
- Smith R, Wibom M, Pawlik D, Englund E, Hansson O. Correlation of In Vivo [¹⁸F]Flortaucipir With Postmortem Alzheimer Disease Tau Pathology. *JAMA Neurol* 2019b;76(3):310-317.
- Smith R, Schöll M, Leuzy A, Jögi J, Ohlsson T, Strandberg O, et al. Head-to-head comparison of tau positron emission tomography tracers [¹⁸F]flortaucipir and [¹⁸F]RO948. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020a;47(2):342-354.

Smith R, Strandberg O, Mattsson-Carlgrén N, Leuzy A, Palmqvist S, Pontecorvo MJ, et al. The accumulation rate of tau aggregates is higher in females and younger amyloid-positive subjects. *Brain* 2020b;143(12):3805-3815.

Sojkova J, Driscoll I, Iacono D, Zhou Y, Codispoti KE, Kraut MA. In vivo fibrillar beta-amyloid detected using [¹¹C]PiB positron emission tomography and neuropathologic assessment in older adults. *Arch Neurol* 2011; 68: 232–240.

Soleimani-Meigooni DN, Iaccarino L, La Joie R, Baker S, Bourakova V, Boxer AL, et al. ¹⁸F-flortaucipir PET to autopsy comparisons in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Brain* 2020;143(11):3477-3494.

Son HJ, Oh JS, Roh JH, Seo SW, Oh M, Lee SJ, et al. Differences in gray and white matter ¹⁸F-THK5351 uptake between behavioral-variant frontotemporal dementia and other dementias. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(2):357-366.

Song M, Beyer L, Kaiser L, Barthel H, van Eimeren T, Marek K, et al. Binding characteristics of [(18)F]PI-2620 distinguish the clinically predicted tau isoform in different tauopathies by PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 2021;41(11):271678X211018904.

Spina S, Schonhaut DR, Boeve BF, Seeley WW, Ossenkoppele R, O'Neil JP, et al. Frontotemporal dementia with the V337M MAPT mutation: Tau-PET and pathology correlations. *Neurology* 2017;88(8):758-766.

Spina S, La Joie R, Petersen C, Nolan AL, Cuevas D, Cosme C, et al. Comorbid neuropathological diagnoses in early versus late-onset Alzheimer's disease. *Brain* 2021;144(7):2186-2198.

Spinelli EG, Mandelli ML, Miller ZA, Santos-Santos MA, Wilson SM, Agosta F, et al. Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Ann Neurol* 2017;81(3):430-443.

Stamelou M, Respondek G, Giagkou N, Whitwell JL, Kovacs GG, Höglinger GU. Evolving concepts in progressive supranuclear palsy and other 4-repeat tauopathies. *Nat Rev Neurol* 2021;17(10):601-620.

Sureau FC, Reader AJ, Comtat C, Leroy C, Ribeiro MJ, 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.

Tago T, Toyohara J, Harada R, Furumoto S, Okamura N, Kudo Y, et al. Characterization of the binding of tau imaging ligands to melanin-containing cells: putative off-target-binding site. *Ann Nucl Med* 2019;33(6):375-382.

Takaya M, Ishii K, Hosokawa C, Saigoh K, Shirakawa O. Tau accumulation in two patients with frontotemporal lobe degeneration showing different types of aphasia using ¹⁸F-THK-5351 positron emission tomography: a case report. *Int Psychogeriatr* 2018;30(5):641-646.

Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka S, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H. Cerebrospinal fluid b-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol* 2009; 66: 382–389.

Terada T, Obi T, Bunai T, Matsudaira T, Yoshikawa E, Ando I, et al. In vivo mitochondrial and glycolytic impairments in patients with Alzheimer disease. *Neurology* 2020;94(15):e1592-e1604.

Terada T, Therriault J, Kang MSP, Savard M, Pascoal TA, Lussier F, et al. Mitochondrial complex I abnormalities is associated with tau and clinical symptoms in mild Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2021;16(1):28.

Teylan M, Mock C, Gauthreaux K, Chen YC, Chan KCG, Hassenstab J, et al. Cognitive trajectory in mild cognitive impairment due to primary age-related tauopathy. *Brain* 2020;143(2):611-621.

Tezuka T, Takahata K, Seki M, Tabuchi H, Momota Y, Shiraiwa M, et al. Evaluation of [¹⁸F]PI-2620, a second-generation selective tau tracer, for assessing four-repeat tauopathies. *Brain Commun* 2021;3(4):fcab190.

Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 2002;58(12):1791-800.

Therriault J, Benedet AL, Pascoal TA, Mathotaarachchi S, Chamoun M, Savard M, et al. Association of Apolipoprotein E epsilon4 With Medial Temporal Tau Independent of Amyloid-beta. *JAMA Neurol* 2020;77(4):470-479.

Thijssen EH, La Joie R, Strom A, Fonseca C, Iaccarino L, Wolf A, et al. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study. *Lancet Neurol* 2021;20(9):739-752.

Tondo G, Carli G, Santangelo R, Mattoli MV, Presotto L, Filippi M, et al. Biomarker-based stability in limbic-predominant amnesic mild cognitive impairment. *Eur J Neurol* 2021;28(4):1123-1133.

Tsai RM, Bejanin A, Lesman-Segev O, LaJoie R, Visani A, Bourakova V, et al. ¹⁸F-flortaucipir (AV-1451) tau PET in frontotemporal dementia syndromes. *Alzheimers Res Ther* 2019;11(1):13.

Utianski RL, Whitwell JL, Schwarz CG, Senjem ML, Tosakulwong N, Duffy JR, et al. Tau-PET imaging with [¹⁸F]AV-1451 in primary progressive apraxia of speech. *Cortex* 2018a;99:358-374.

Utianski RL, Whitwell JL, Schwarz CG, Duffy JR, Botha H, Clark HM, et al. Tau uptake in agrammatic primary progressive aphasia with and without apraxia of speech. *Eur J Neurol* 2018b;25(11):1352-1357.

- Utianski RL, Martin PR, Botha H, Schwarz CG, Duffy JR, Petersen RC, et al. Longitudinal flortaucipir ($[^{18}\text{F}]\text{AV-1451}$) PET imaging in primary progressive apraxia of speech. *Cortex* 2020;124:33-43.
- van Eimeren T, Bischof GN, Drzezga A. Is Tau Imaging More Than Just Upside-Down (18)F-FDG Imaging? *J Nucl Med* 2017;58(9):1357-1359.
- Vanhaute H, Ceccarini J, Michiels L, Koole M, Sunaert S, Lemmens R, et al. In vivo synaptic density loss is related to tau deposition in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2020;95(5):e545-e553.
- Vaquer-Alicea J, Diamond MI, Joachimiak LA. Tau strains shape disease. *Acta Neuropathol* 2021;142(1):57-71.
- Varrone A, Sjöholm N, Eriksson L, Gulyás B, Halldin C, Farde L. Advancement in PET quantification using 3D-OP-OSEM point spread function reconstruction with the HRRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1639-1650.
- Villarejo-Galende A, Llamas-Velasco S, Gómez-Grande A, Puertas-Martín V, Contador I, Sarandeses P, et al. Amyloid pet in primary progressive aphasia: case series and systematic review of the literature. *J Neurol* 2017;264(1):121-130.
- Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12(4):357-367.
- Villemagne VL, Okamura N. Tau imaging in the study of ageing, Alzheimer's disease, and other neurodegenerative conditions. *Curr Opin Neurobiol* 2016;36:43-51.
- Villemagne VL, Lopresti BJ, Doré V, Tudorascu D, Ikonovic MD, Burnham S, et al. What Is T+? A Gordian Knot of Tracers, Thresholds, and Topographies. *J Nucl Med* 2021;62(5):614-619.
- Vogel JW, Iturria-Medina Y, Strandberg OT, Smith R, Levitis E, Evans AC, et al. Spread of pathological tau proteins through communicating neurons in human Alzheimer's disease. *Nat Commun* 2020;11(1):2612.
- Vogels T, Leuzy A, Cicognola C, Ashton NJ, Smolek T, Novak M, et al. Propagation of Tau Pathology: Integrating Insights From Postmortem and In Vivo Studies. *Biol Psychiatry* 2020;87(9):808-818.
- Wagner M, Wolf S, Reischies FM, Daerr M, Wolfgruber S, Jessen F, et al. Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease. *Neurology* 2012;78(6):379-386.
- Wallin AK, Blennow K, Zetterberg H, Londos E, Minthon L, Hansson O. CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. *Neurology*. 2010 May 11;74(19):1531-1537.

Wallon D, Boluda S, Rovelet-Lecrux A, Thierry M, Lagarde J, Miguel L, et al. Clinical and neuropathological diversity of tauopathy in MAPT duplication carriers. *Acta Neuropathol* 2021;142(2):259-278.

Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci* 2016;17(1):5-21.

Whitwell JL, Graff-Radford J, Singh TD, Drubach DA, Senjem ML, Spychalla AJ, et al. ¹⁸F-FDG PET in Posterior Cortical Atrophy and Dementia with Lewy Bodies. *J Nucl Med* 2017; 58: 632-638.

Whitwell JL, Graff-Radford J, Tosakulwong N, Weigand SD, Machulda MM, Senjem ML, et al. Imaging correlations of tau, amyloid, metabolism, and atrophy in typical and atypical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018a;14(8):1005-1014.

Whitwell JL, Ahlskog JE, Tosakulwong N, Senjem ML, Spychalla AJ, Petersen RC, et al. Pittsburgh Compound B and AV-1451 positron emission tomography assessment of molecular pathologies of Alzheimer's disease in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2018b;48:3-9.

Wimberley C, Lagarde J, Olivieri P, Kuhnast B, Caillé F, Gervais P et al. Optimal time window for [¹⁸F]-AV-1451 binding quantification in AD using SUVR [abstract]. 12th Human Amyloid Imaging, Miami January 17-19 2018, p101.

Wisse LEM, Butala N, Das SR, Davatzikos C, Dickerson BC, Vaishnavi SN, et al. Suspected non-AD pathology in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2015;36(12):3152-3162.

Wolters EE, Dodich A, Boccardi M, Corre J, Drzezga A, Hansson O, et al. Clinical validity of increased cortical uptake of [¹⁸F]flortaucipir on PET as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase biomarker development framework. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021a;48(7):2097-2109.

Wolters EE, Papma JM, Verfaillie SCJ, Visser D, Weltings E, Groot C, et al. [¹⁸F]Flortaucipir PET Across Various *MAPT* Mutations in Presymptomatic and Symptomatic Carriers. *Neurology* 2021b;97(10):e1017-e1030.

Wooten DW, Guehl NJ, Verwer EE, Shoup TM, Yokell DL, Zubcevik N, et al. Pharmacokinetic Evaluation of the Tau PET Radiotracer (18)F-T807 ((18)F-AV-1451) in Human Subjects. *J Nucl Med* 2017;58(3):484-491.

Wren MC, Lashley T, Årstad E, Sander K. Large inter- and intra-case variability of first generation tau PET ligand binding in neurodegenerative dementias. *Acta Neuropathol Commun* 2018;6(1):34.

Xia Y, Prokop S, Giasson BI. "Don't Phos Over Tau": recent developments in clinical biomarkers and therapies targeting tau phosphorylation in Alzheimer's disease and other tauopathies. *Mol Neurodegener* 2021;16(1):37.

Yan S, Zheng C, Paranjpe MD, Li Y, Li W, Wang X, et al. Sex modifies APOE epsilon4 dose effect on brain tau deposition in cognitively impaired individuals. *Brain* 2021;144(10):3201-3211.

Yang F, Chowdhury SR, Jacobs HIL, Sepulcre J, Wedeen VJ, Johnson KA, et al. Longitudinal predictive modeling of tau progression along the structural connectome. *Neuroimage* 2021;237:118126.

Yap SY, Frias B, Wren MC, Schöll M, Fox NC, Årstad E, et al. Discriminatory ability of next-generation tau PET tracers for Alzheimer's disease. *Brain* 2021;144(8):2284-2290.

Yoon B, Guo T, Provost K, Korman D, Ward TJ, Landau SM, et al. Abnormal tau in amyloid PET negative individuals. *Neurobiol Aging* 2022;109:125-134.

Zhou Y, Li J, Nordberg A, Ågren H. Dissecting the Binding Profile of PET Tracers to Corticobasal Degeneration Tau Fibrils. *ACS Chem Neurosci* 2021;12(18):3487-3496.