

Table des matières

Résumé	iii
Liste des tableaux et figures	vi
Liste des abréviations	vii
Avant-propos	viii
Remerciement	ix
CHAPITRE 1 : État des connaissances	1
1.1 Introduction	2
1.1.1. Les démences et la maladie d'Alzheimer	2
1.1.2. Le trouble cognitif léger comme entité prodromique	2
1.1.3. La progression du TCLa vers un diagnostic de MA	3
1.1.4. Changements pathologiques et corrélations cognitives et IRM dans la MA	4
1.1.5. Les principales sous-structures cérébrales affectées dans la MA	5
1.2 Valeur pronostique	7
1.3 Pronostic du déclin cognitif chez les sujets avec TCLa avec IRM	8
1.4 Pronostic du déclin cognitif chez les TCLa sans IRM	9
1.5 Nécessité de l'étude	10
1.6 Hypothèse centrale	12
1.7 Hypothèse de recherche	12
1.8 Objectifs	12
CHAPITRE 2: Prognostic utility of MRI atrophy measures in aMCI patients with globally preserved cognitive function	15
2.1 Introduction	21
2.1.1 Background	21
2.1.2 Objective and hypothesis	21
2.1.3 Rationale	22
2.2 Method	22
2.2.1 Subjects	22
2.2.2 Data	23
2.2.3 Statistical analyses	23
2.3 Results	24
2.3.1 Study sample	24
2.3.2 Model data	25
2.3.3 Regression model	26
2.4 Discussion	27
2.4.1 Prognostic value	27

2.4.2 Differences in characteristics between aMCI-S/P subjects	28
2.4.3 Predictors of AD conversion	28
2.4.4 Limitations	29
2.5 Conclusions	29
References	31
CHAPITRE 3 : Discussion	41
3.1. Les objectifs et les résultats en bref	42
3.2. Forces	42
3.3. Justification de l'approche du fonctionnement cognitif globalement préservé	42
3.4. Justification du choix des variables volumétriques	42
3.5. Justification du choix des autres variables prédictives	43
3.5.1. Facteurs démographiques	43
3.5.2. Facteurs de santé générale	44
3.5.3. Facteurs d'habitudes de vie	44
3.6. LR+/LR- pronostiques pour l'IRM dans les revues récentes	45
3.7. Les résultats à la lumière de la pratique actuelle	46
3.7.1 La politique actuelle de l'organisation de soins	46
3.7.2 La pratique du processus diagnostique de TCLa.	46
3.7.3 Les résultats à la lumière de la pratique actuelle	47
3.8. L'IRM et les tests neuropsychologiques	47
3.9. Le fonctionnement cognitif global normal	48
3.10. Limites	48
3.11. Conclusion	49
Références	50

Liste des figures et tableaux

Chapitre 1

Figure 1.1	Modèle hypothétique de l'ordonnement des biomarqueurs dans la maladie d'Alzheimer selon C.Jack et al.	11
Figure 1.2.	Division des patients selon l'état cognitif et l'atrophie de structures cérébrales	11
Tableau 1.1	Le pronostic du déclin cognitif chez les sujets ayant le TCLa selon les études	13

Chapitre 2

Figure 2.1	ROC-curves of the final model in the group of normal global cognitive functioning, general study population and group of aggravated global cognitive functioning	34
Figure 2.2	Conversion probability in normal (1: baseline MMSE [28-30]) and aggravated (2: baseline MMSE [24-27]) global cognitive functioning according to intracranial volume (eicv, cm ³) and the hippocampus volume (lhippoc, mm ³)	35
Tableau 2.1	Primary selection of volumetric variables	36
Tableau 2.2	Main demographic and clinical characteristics of study sample	37
Tableau 2.3	Volumetric variables : mean, median and observed mean differences	38
Tableau 2.4	Prognostic regression parameters	39

Liste des abréviations

ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LR+	Rapport de vraisemblance positif
LR-	Rapport de vraisemblance négatif
MA	Maladie d'Alzheimer
MMSE	Mini-Mental State Examination
NPV	Negative Predictive value (valeur prédictive négative)
P	Probability to have a disease (probabilité de maladie)
PPV	Positive Predictive value (valeur prédictive positive)
P-TCLa	Trouble cognitif léger amnésique progressant à la MA
S-TCLa	Trouble cognitif léger amnésique stable
TCL	Trouble cognitif léger
TCLa	Trouble cognitif léger amnésique

Avant-propos

Article (Chapitre 2)

Prognostic utility of MRI atrophy measures in aMCI patients with globally normal cognitive function

Auteur principal

Yuliya Bodryzlova, M.D., MSc., yuliya.bodryzlova.1@ulaval.ca

Co-auteurs

Olivier Potvin, Ph.D.; olivier.potvin@crulrg.ulaval.ca

Simon Duchesne, Ph.D. simon.duchesne@crulrg.ulaval.ca

État de publication

À être soumis à la revue *Alzheimer's Association : Diagnosis, Assessment, and Disease Monitoring*

Contributions

- Garants de l'intégrité de l'étude: tous les auteurs;
- Design et conceptualisation de l'étude: tous les auteurs;
- Recherche de littérature: J.B.;
- Étude clinique: ADNI;
- Acquisition des données: ADNI;
- Méthode, analyses, interprétation : J.B., O.P., S.D.;
- Analyses statistiques: J.B., O.P.;
- Préparation du manuscrit: J.B.;
- Révisions : tous les auteurs

Remerciement

C'est avec plaisir que je profite de cette opportunité pour remercier mon directeur, Simon Duchesne, pour sa supervision et son aide dans l'élaboration et la réalisation de mes recherches ainsi que la rédaction de l'article et du mémoire. Également, je souhaite souligner le support de l'équipe du laboratoire MEDICS, notamment Lynn Maynard pour la rédaction du texte de l'article en anglais et Olivier Potvin pour son aide. Je tiens à remercier Lynne Moore et Marc Simard de l'Université Laval, pour leur enseignement en biostatistique et modélisation en épidémiologie, ainsi que pour leur patience et encouragements tout au long de leur enseignement.



CHAPITRE 1 : État des connaissances

1.1 Introduction

1.1.1. Les démences et la maladie d'Alzheimer

La démence, selon *l'American Psychiatric Association* (1), est caractérisée par le développement d'un déficit multicognitif qui doit inclure un trouble de mémoire et au moins une des dysfonctions suivantes : l'aphasie, l'apraxie, l'agnosie ou un trouble des fonctions exécutives.

La *Société Alzheimer du Canada* (2) rapportait en 2008 que le fardeau économique total des démences pour notre pays était de plus de 14,9 MM\$CAD, et les dépenses directes de plus de 8,06 MM\$CAD. La prévalence totale de toute forme de démence était estimée à près de 1,5% de la population canadienne, soit plus de 480.000 personnes. Le risque d'avoir une démence après 85 ans était de 33% chez les hommes et 46% chez les femmes.

Plus de 60% des cas de démence sont dus à la maladie d'Alzheimer (MA) (2, 3). La MA est une maladie neurodégénérative menant progressivement à des troubles de la mémoire, à la démence et à la perte d'autonomie. Les troubles du jugement et de l'orientation, le trissemement du langage et la détérioration de la capacité de résolution des problèmes accompagnent souvent la démence due à la MA (4). Au Canada, dans les années 2011-2012, 5% des patients dans les établissements de soins de longue durée avaient un diagnostic de MA, une proportion montant à 17% dans les établissements d'hébergement (5). Selon *l'Organisation Mondiale de la Santé*, le Canada perd annuellement l'équivalent de 121 ans de vie en bonne santé pour chaque tranche de 1,000 personnes de 60 ans et plus, simplement à cause de la MA (6).

Au Québec, on estime le nombre de patients atteints par la MA à environ 100.000; on s'attend à ce que ce nombre grimpe jusqu'à 200.000 vers 2030 (7). Due au vieillissement de la population, l'incidence, en effet, ne cesse d'augmenter : de 23.000 cas par an en 2011 à 28.000 en 2015, pour atteindre 43.000 par an en 2030 (7). On estime que les coûts de l'ensemble des soins destinés aux personnes atteintes uniquement par la MA s'élevaient à 5,5 MM\$ CAN pour le Québec, en 2000 (7).

1.1.2. Le trouble cognitif léger comme entité prodromique

Parmi les nombreux défis que pose cette épidémie de cas de MA et d'autres maladies apparentées (8, 9), l'une des plus problématiques demeure le pronostic de la démence chez les individus n'atteignant pas le seuil clinique; on parle alors de sujets avec un

trouble cognitif léger (TCL). Il s'agit d'un groupe à haut risque de conversion à la démence, hétérogène mais dont les sous-formes cliniques pourraient avoir des issues différentes. Les TCL amnésiques (TCLa), soit les TCL avec un trouble objectif dans le domaine cognitif de la mémoire, ont une trajectoire plus à risque pour la MA (10), tandis que les TCL non-amnésiques auront tendance à développer d'autres types de démences (p.ex. fronto-temporale, vasculaire, à corps de Lewy)(10).

Le TCLa est maintenant reconnu comme un stade pré-déméntiel pour la MA (11) – on parle en fait de « TCLa dû à la MA ». Le TCLa est décrit comme un état avec des troubles variables comportant des symptômes objectifs de la mémoire et/ou de la cognition, des activités de la vie domestique généralement non affectées, et sans démence reconnue (12). La prévalence du TCLa chez la population de plus de 65 ans est entre 3% et 19%, et l'on rapporte que le taux de progression des TCLa à la MA est de 11-33%. Bien que le concept de TCLa soit largement utilisé en recherche, sa définition reste non-consensuelle (13). Les points communs entre les différentes définitions sont la présence de troubles de mémoire et un fonctionnement cognitif généralement préservé (13).

Couramment, le diagnostic de troubles cognitifs est effectué avec des tests évaluant les domaines de la mémoire, y compris la mémoire à court terme et la mémoire de travail; l'attention; l'orientation par rapport à la situation, au temps et au lieu; la compréhension des ordres; les multiples aspects des fonctions exécutives; la fluidité verbale; la concentration; et les praxies. Ainsi, les TCLa se caractérisent par une perte de la mémoire des événements récents, des omissions accumulées répétitives ainsi que des troubles de l'apprentissage des nouvelles informations (14). L'utilisation des tests Mini-Mental State Examination (MMSE) (15) et Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (16) donne comme résultat une sensibilité de 90% et une spécificité de 100% pour le diagnostic du TCLa (17) par rapport au diagnostic fait à partir de l'ensemble des évaluations physiques et neurologiques, ainsi que des informations provenant de la neuroimagerie et de la psychométrie.

1.1.3. La progression du TCLa vers un diagnostic de MA

McKhann (18) souligne qu'il n'existe pas de barème exact pour juger la progression des TCLa à la MA et que le diagnostic de cette dernière peut donc être le résultat d'un jugement clinique, à savoir la présence de la démence, sans maladies cérébrovasculaires, autres maladies neurodégénératives, ni dépression. À son tour, Dubois (19) remarque que la distinction entre TCLa et MA demeure vague. La progression de la maladie est un

processus continu, explique l'auteur, et l'expérience individuelle du médecin dans le domaine de l'évaluation de l'état cognitif affecte sa décision sur ce que constitue le seuil de la démence. La même opinion est exprimée par le *National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroup* (20).

Les critères les plus reconnus pour la MA sont ceux établis par le NINCDS-ADRA, développés en 1994 (4) et révisés en 2011. Le diagnostic de MA probable est donc basé sur :

A. La présence de démence :

- a. Le début insidieux de la maladie, le développement graduel des symptômes pendant des mois ou des années;
- b. Les observations des proches sur l'altération des fonctions cognitives;
- c. Le déficit initial et le plus remarquable dans les domaines suivants :
 - i. La présentation amnésique;
 - ii. La présentation non-amnésique : langage, présentation visuospatiale, détérioration des fonctions exécutives;

B. L'absence de :

- a. Maladie cérébrovasculaire sévère, y compris une historique d'accidents cardiovasculaires; une démence de corps de Lewy; un type comportemental de démence frontotemporale; un type sémantique de l'aphasie progressive primaire; une preuve d'autre maladie neurologique active; des médicaments ou comorbidités ayant des effets sur les fonctions cognitives.

Le niveau de certitude du diagnostic augmente en présence de mutations génétiques causatives et de biomarqueurs positifs.

Il demeure que le diagnostic définitif de MA ne peut se faire que post-mortem, selon les normes histopathologiques en vigueur (4, 21). Sauf exception, nous ne parlerons donc ici que de MA probable, soit le diagnostic clinique établi du vivant du patient.

1.1.4. Changements pathologiques et corrélations cognitives et IRM dans la MA

La pathologie de la MA a été décrite par Braak et Braak (22) comme étant composée de deux processus graduels : d'un côté, un stockage extra-cellulaire d'amyloïde, et de l'autre, une accumulation intra-cellulaire de protéine tau. L'accumulation graduelle de protéine tau résulte en la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires dans les cellules, de fils neurofibrillaires dans les dendrites et de plaques neurofibrillaires dans les axones. En

conséquence, la densité synaptique baisse, la mort neuronale survient, et l'atrophie des structures cérébrales et du cerveau entier augmente (23, 24). Ces avancées coïncident avec le déclin cognitif. Braak et Braak (22) ont ainsi catégorisé six stades à la maladie, les stades I-III correspondant aux changements au niveau des structures médiales du lobe temporal (le cortex entorhinal, l'amygdale, la corne d'Ammon et l'hippocampe), et les stades subséquents affectant graduellement l'isocortex (Braak IV-VI).

Pour améliorer la certitude dans le diagnostic de la MA comme première étiologie du TCLa, des lignes directrices récentes proposent donc l'utilisation de critères «secondaires» tels que les biomarqueurs de l'accumulation d'amyloïde (analyse d'accumulation de cette protéine dans le liquide céphalo-rachidien ou via la neuroimagerie par tomographie par émission de positons), ou les biomarqueurs de neurodégénérescence (analyse de l'accumulation de protéines tau dans le liquide céphalo-rachidien ou d'atrophie cérébrale à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (19)).

Dubois (14) a attribué le déclin cognitif remarqué chez les TCLa aux stades I-III de Braak. La sévérité du déclin corrèle avec ces stades : Nelson (25) rapporte des corrélations fortes ($r^2=0,58-0,82$) entre le nombre de nœuds neurofibrillaires et le pointage pré-mortem au MMSE. Il a attribué un pointage de MMSE 25-28 aux stades I-III de Braak (26). Jack (27) a rapporté une corrélation de $r=0,63$ ($p<0,001$) entre le volume total de l'hippocampe et les stades pathologiques de Braak; et une corrélation de $r=0,67$ entre le volume total de l'hippocampe et le pointage au MMSE chez les patients avec MA. Dawe (28) rapporte un changement négatif de cote Z de 0,2 de fonctionnement cognitif global pour chaque perte de 1 cm³ de volume de l'hippocampe mesuré par l'IRM. Finalement, Burton (29) a décrit la corrélation entre le stade de Braak et l'atrophie du lobe médio-temporal de $r = 0,504$.

Il est remarquable que l'utilisation du pointage au MMSE puisse servir à approximer le stade pathologique de la MA, et que les relations entre les mesures d'IRM, la cognition et les changements pathologiques soient si fortes même à ce stade initial de la maladie.

1.1.5. Les principales sous-structures cérébrales affectées dans la MA

Le cerveau et les ventricules

Le volume moyen du cerveau d'individus avec TCL est de 1195 (+/-147) mm³ chez les sujets TCLa demeurant stables (cognitivement, en suivi à long terme) et de 1185 (+/-143) mm³ (30) chez les sujets ayant progressé à la démence. Le volume moyen du cerveau

des sujets avec MA probable est de 985 ($\pm$ 118) mm³ (31). Le taux d'atrophie annuel chez les sujets âgés sans trouble cognitif est de 0,4%, comparativement à un taux d'atrophie de 0,8% chez les sujets avec TCL, et de 0,6% (32) – 2,33% (33) chez les patients ayant la MA. L'atrophie du cerveau est associée avec la performance générale aux tests cognitifs (31), en raison d'une perte de 0,07% de volume pour chaque point perdu au MMSE (33). Le volume moyen des ventricules chez les sujets avec MA probable est de 41,1 ($\pm$ 17,8) mm³ (31). Les taux d'élargissement des ventricules sont de 1,7% par année pour les sujets âgés sans trouble cognitif, 2,6% pour les patients ayant un TCL stable, 3,4% pour les sujets ayant un TCL progressant à la MA probable et 4,3% pour les sujets avec la MA probable (32).

Le lobe médiotemporal

En pourcentage du volume crânien, le volume moyen du lobe temporal médian est de 4,2% (droit) et 4,1% (gauche) chez les sujets âgés sans trouble cognitif, comparativement à 3,8% et 3,4% chez les sujets avec MA probable (34).

L'hippocampe

Le volume moyen de l'hippocampe des sujets âgés sans trouble cognitif est de 3185 ($\pm$ 411) mm³ (gauche) et 3302 ($\pm$ 411) mm³ (droit) (35), ce qui donne 0,19% du volume crânien total pour l'hippocampe droit et 0,18% pour l'hippocampe gauche, comparativement à 0,14% (droit) et 0,15% (gauche) chez les sujets avec MA probable (34). Le taux d'atrophie annuel de l'hippocampe pour les sujets âgés sans trouble cognitif est de 1,4%, chez les sujets avec TCL 1,8%-3,3% et chez les patients avec MA probable 3% (32). Pour le pronostic, les différences de 9,3% pour l'hippocampe gauche et de 11,8% pour l'hippocampe droit sont significatives pour la prédiction de la progression des TCL vers la MA (36). Ces prédictions ont montré une sensibilité de 50 à 90% et une spécificité de 61,6 à 90% (37).

Le cortex entorhinal

Les volumes totaux moyens du cortex entorhinal gauche/droit sont entre 8,47-9,02 mm³ (38) pour les sujets âgés sans trouble cognitif et entre 7,00-7,16 mm³ pour les patients avec MA probable. (38). Les pertes annuelles de volume sont de 1,4 et 6,3-6,8% respectivement. Le volume du cortex entorhinal peut prédire, à un moment donné, le taux d'atrophie du même cortex chez les sujets âgés sans trouble cognitif, mais pas chez les patients avec MA probable. En utilisant l'information sur le volume du cortex entorhinal et la perte annuelle de volume, on peut classer correctement les sujets contrôles et les

sujets avec MA avec une sensibilité de 76%, spécificité de 86%, et aire sous la courbe ROC de 0,93 (39).

1.2 Valeur pronostique

On définit la valeur pronostique d'un modèle comme son aptitude à classifier correctement les cas de progression de TCLa vers la MA pour une certaine période de survie. La présence de la période de survie est une particularité qui distingue l'estimation de la valeur pronostique de la performance du test diagnostique.

Les indicateurs principaux de la valeur pronostique sont les suivants :

- *La sensibilité* : le pourcentage de personnes avec maladie détectable si le test est positif;
- *La spécificité* : le pourcentage de personnes sans maladie détectable si le test est négatif;
- *La valeur prédictive positive* (PPV) : la probabilité que le patient ait la maladie lorsque le test est positif;
- *La valeur prédictive négative* (NPV): la probabilité que le patient n'ait pas la maladie lorsque le test est négatif;
- *L'exactitude du test* : reflète la proportion des cas correctement classifiés tant comme positifs que négatifs. Si la sensibilité et la spécificité ont le même effet, l'exactitude aura la même valeur. Sinon, l'association entre l'exactitude et la spécificité / la sensibilité dépendra de la prévalence : si la prévalence est faible, la spécificité aura plus d'impact sur l'exactitude; si la prévalence est forte, ce sera la sensibilité (40). Comme la spécificité et la sensibilité sont les caractéristiques stables d'un test, l'exactitude peut varier considérablement d'une recherche à l'autre;
- *La courbe ROC* : le « Receiver Operating Curve » (ROC) est une méthode d'évaluation de la performance du test qui (a) prévoit les résultats du test en continu, et (b) est indépendant du seuil choisi (41). *L'aire sous la courbe ROC* permet d'évaluer la performance totale du test.

Le *Cochrane Handbook for Diagnostic Test Accuracy Reviews* (<http://srdta.cochrane.org/handbook-dta-reviews>) propose d'utiliser la sensibilité, la spécificité et l'aire sous la courbe ROC comme mesures de la performance d'un test.

D'autres indicateurs sont dérivés des indicateurs principaux. Les plus utilisés parmi eux sont les suivants:

- *La somme de valeurs* de la sensibilité et de la spécificité (42) : si la somme est égale à 1, le test ne donne aucune valeur pronostique; une valeur supérieure est associée avec une meilleure performance au test. Sous le nom d'*index de Youden*, cet indicateur est également décrit comme Sensibilité+ Spécificité -1.

- *La comparaison de la valeur prédictive positive (PPV) du test avec la probabilité de la maladie (P) et la valeur prédictive négative (PPN) avec la probabilité de ne pas avoir de maladie (1-P)* (42) ($PPV > P$, $PPN < (1-P)$). On peut quantifier le gain en certitude en utilisant les formules suivantes : (a) $(PPV-P)/P*100\%$ (b) $(PPV-P)/(1-P)*100\%$ etc. Le désavantage de cette méthode est la nécessité de connaître la probabilité pré-test de la maladie;

- *Les rapports de vraisemblance positif et négatif* : $LR+ = (sensibilité/(1-spécificité))$ et $LR- = ((1-sensibilité)/spécificité)$. Bien que pour la plupart des indicateurs *il n'existe pas de seuil d'utilité clinique reconnu*, le *Users guide to medical literature* (43) en suggère pour les rapports de vraisemblance :

- des valeurs de $LR+ > 10$ et $LR- < 0,1$ indiquent une exactitude excellente;
- des valeurs entre 10 et 5 et 0,1 et 0,2 indiquent une exactitude moyenne;
- des valeurs de moins de 5 et de plus de 0,2 indiquent une faible exactitude, signifiant que le test est inapproprié pour la pratique clinique.

- *Rapport de cotes diagnostiques* (44) : ce rapport est un indicateur non apparié ($LR+/LR-$) Une valeur plus élevée est associée avec une meilleure performance pour le test. La limitation de cette méthode est une possibilité de donner une évaluation débalancée si le $LR+$ est modéré et le $LR-$ parfait, ce qui peut causer un nombre élevé de faux résultats.

Nous avons décidé d'utiliser le critère des *rapports de vraisemblance positif et négatif* pour évaluer l'IRM dans le pronostic du déclin cognitif chez les sujets avec TCLa.

1.3 Pronostic du déclin cognitif chez les sujets avec TCLa avec IRM

Nous avons fait une recherche de la littérature portant sur la performance du pronostic du déclin cognitif chez les sujets avec TCL à partir de l'IRM. Pour cela, nous avons effectué une requête dans la base bibliographique *Medline* (((((MRI) AND MCI\$) AND (cognitive decline OR progression OR conversion OR Alzheimer\$)) AND prediction)) en avril 2014. Nous avons sélectionné les études originales et longitudinales où la prédiction était basée sur les données au recrutement et dont le but était d'établir la valeur pronostique de l'IRM structurale, seule ou combinée avec des informations cliniques et/ou démographiques et/ou neuropsychiatriques, rapportées en termes de sensibilité et spécificité.

Nous avons obtenu 89 citations, dont 23 rapportaient la sensibilité et la spécificité. Nous avons extrait les rapports de vraisemblance positif (LR+) et négatif (LR-). Si les LR+ et LR- n'étaient pas rapportés, nous les avons calculés comme suit : $LR+ = (\text{sensibilité}/(1-\text{spécificité}))$ et $LR- = ((1-\text{sensibilité})/\text{spécificité})$. Les résultats de cette recherche sont présentés dans le Tableau 1.1.

On dénote que l'exactitude de la prédiction de la progression du TCL à la MA fait à partir de l'IRM varie parmi les études, mais aucune ne dépasse les seuils de LR+ ou LR- de 5,0 et -0,2, respectivement (45), *seuils nécessaires pour qu'un test devienne candidat à l'implémentation dans la pratique clinique* (46).

Une seule étude (Murayama et al., 2010) (47) a décrit les sujets ayant un TCL en ciblant ceux avec un statut cognitif particulier, dans ce cas un état cognitif global altéré. Par contre, cette étude est transversale, et en conséquence, il est impossible d'évaluer l'apport des retombées de la neuroimagerie (dans ce cas-ci, l'étude du métabolisme lié au glucose via la tomographie par émission de positrons) dans la progression des TCL vers la MA pour cette sous-population des TCLa.

1.4 Pronostic du déclin cognitif chez les TCLa sans IRM

Pour établir l'état des connaissances dans le pronostic du TCLa, vingt-deux revues systématiques ou méta-analyses ont été trouvées sur Medline avec une requête structurée (« (((MCI OR (Mild Cognitive Impairment))) AND (progression or conversion)) AND Alzheimer* AND (predict*) NOT MRI»); cinq études étaient admissibles pour l'extraction d'information sur la valeur pronostique de la progression de TCL vers la MA pour certains tests. Les articles ont été refusés s'ils n'étaient pas des revues systématiques ou des méta-analyses, et si le texte complet de l'article n'était pas disponible.

- *Génotype APOE*: Elias-Sonnenschein et collègues (48) rapportent un LR + de 1,60 (95% CI 1,48 to 1,72) et LR- de 0.75 (95% CI 0,67 to 0,82) pour le génotype APOE, sur une période de survie de 2,9 années ($I^2 = 65,5\%$), après avoir analysé 35 études comptant 6.095 sujets.

- *Biomarqueurs céphalo-rachidiens* : D. Ferrera et collègues (49) rapportent que parmi les biomarqueurs céphalo-rachidiens, la capacité de prédire le déclin cognitif est excellente pour la protéine tau, à l'intérieur d'un suivi de 24 mois et moins ($LR+ = 12$, $LR- = 0,17$, deux études, $Q = 2,07$), et excellente/moyenne pour le rapport $A\beta_{42}/p\text{-tau}$ chez les patients de moins de 70 ans ($LR+ = 9,0$, $LR- = 0,19$, trois études). Par contre, une méta-

analyse contradictoire a été effectuée par Mitchel et collègues (50) en 2009, comportant six études regroupant 388 sujets, dont 163 ayant progressé à la MA probable avec une durée de survie moyenne de 2,8 ans ($I^2 = 65,5\%$). Cette méta-analyse rapporte une sensibilité de 81,8% et spécificité de 65,3%, ce qui correspond à un LR+ de 2,36 et LR- de 0,29.

- *L'évaluation cognitive* : disponible en première ligne, les tests cognitifs sur support informatique, d'une durée de moins de 30 minutes, ont été évalués en 2010 par Tierney et collègues (51). Dans une revue de littérature, l'auteur conclut qu'il manque d'observations longitudinales pour juger de la valeur pronostique de l'évaluation cognitive au niveau des soins de première ligne; et

- *L'imagerie ^{18}F -FDG and ^{11}C -PIB-PET* dans la méta-analyse de S.Zhang (52) a trouvé un LR+ de 18,1 (95% IC, 7,3–45,0) et LR- de 0,32 (95% CI, 0,16–0,61). Par contre, l'auteur a souligné la présence d'un biais de publication et d'hétérogénéité des résultats.

1.5 Nécessité de l'étude

La rationalité de notre étude est basée sur deux observations.

Premièrement, l'élaboration d'outils accessibles et simples, capables de prédire le développement de la MA chez les patients avec TCLa, pourrait avoir un impact médical et social important en simplifiant la pratique quotidienne et en diminuant le niveau d'incertitude en cas de troubles de mémoire. Étant donné que le rôle pris par la première ligne dans la gestion des patients avec trouble cognitif et/ou démence ne cesse d'augmenter (53), particulièrement au Québec (7), nous avons décidé d'utiliser dans notre étude que de l'information disponible en première ligne, à laquelle nous adjoignons l'IRM.

Deuxièmement, les changements dans les structures du cerveau suite à la progression de la MA se suivent dans une séquence assez rigide. Chaque niveau de changement correspond à une détérioration de fonctions cognitives spécifiques. En séparant les patients en différentes strates, selon leur état cognitif, nous augmenterions les chances de trouver des marqueurs pronostiques typiques, car les groupes seraient ainsi plus homogènes.

En 2010, Jack (54) a proposé un modèle hypothétique de l'ordonnancement des biomarqueurs de la MA, où la progression du TCLa à la MA correspond à des niveaux différents de changements, par exemple au niveau de l'IRM (Figure 1.1). Bien que l'association entre le fonctionnement cognitif et l'état des structures du cerveau soit confondue par les facteurs touchant à la réserve cognitive, on peut admettre que le stade

précoce de TCL correspond à des fonctions cognitives globalement préservée (hormis la mémoire), et que le stade avancé correspond à des fonctions cognitives globalement altérées (mémoire et autres fonctions). Ainsi, nous devrions être en mesure de trouver un contraste entre les volumes de structures chez les patients ayant un état cognitif globalement préservé de ceux avec un état cognitif ayant connu un déclin marqué.

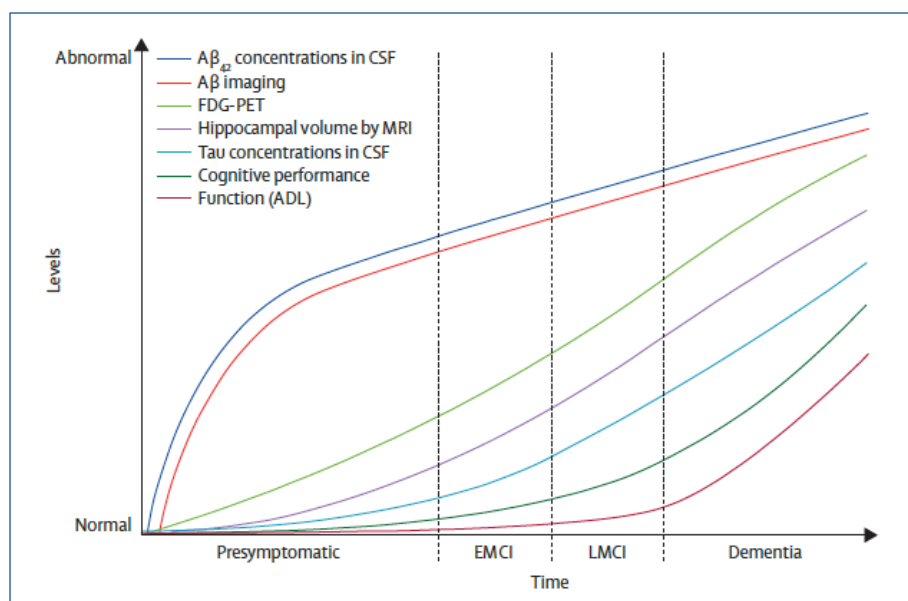


Figure 1.1. Modèle hypothétique de l'ordonnancement des biomarqueurs dans la MA selon C. Jack et al. (54). Reproduit avec permission de l'auteur.

Pour un moment donné, on peut diviser les patients selon leurs états cognitifs et l'atrophie de structures cérébrales, tel que présenté en Figure 1.2.

		Fonctions cognitives	
		Préservées	Altérées
Atrophie (IRM)	Absente	I	II
	Présente	III	IV

Figure 1.2. Division des patients selon l'état cognitif et l'atrophie de structures cérébrales.

Dans le groupe I (aucune atrophie, fonctions cognitives préservées) la probabilité de trouver des cas de démence future est relativement faible. Dans le groupe II (aucune

atrophie, fonctions cognitives altérées), il est plus probable de trouver des étiologies autres que la MA pour expliquer le déclin des fonctions cognitives, par exemple, les encéphalopathies, ou les affections d'origine vasculaire ou traumatique.

Dans le groupe III, par contre, la cause la plus probable de l'atrophie est une étiologie neurodégénérative comme la MA. Dans le groupe IV, la probabilité de trouver des patients avec la MA est la plus élevée.

Nous avons décidé d'étudier le groupe de patients ayant un fonctionnement cognitif global préservé. En supposant des résultats positifs, nos travaux trouveraient une utilité clinique plus importante dans ce groupe.

1.6 Hypothèse centrale

Nous n'avons trouvé aucune recherche précédente qui prenait en considération le statut du fonctionnement cognitif global des sujets dans les études de pronostic, alors même que les changements dans la plupart des mesures prédictives (hippocampe, cortex entorhinal, épaisseur du cortex temporal médian) sont typiques des stades les plus précoces de la maladie, caractérisés par des dysfonctions cognitives minimales. Nous supposons, à l'inverse, que dans la strate de patients TCLa ayant un fonctionnement cognitif préservé, l'utilisation de la volumétrie du lobe temporal médian sera plus sensible pour prédire le déclin dû à une MA probable.

1.7 Hypothèse de recherche

La stratification par fonctionnement cognitif permettra l'identification de sujets TCLa où l'utilisation de l'IRM aura une meilleure valeur pronostique.

1.8 Objectifs

- a. Créer un modèle de progression du TCLa vers la MA probable dans la strate de sujets ayant un fonctionnement globalement préservé, à partir de données cliniques et sociodémographiques accessible en première ligne, auquel nous rajouterons la volumétrie cérébrale par IRM;
- b. Calculer la valeur pronostique du modèle en termes de LR+ et LR-;
- c. Comprendre l'augmentation de la valeur pronostique de la volumétrie cérébrale dans cette strate en la comparant avec les LR+ et LR- des études publiées auparavant.

Tableau 1.1 Le pronostique du déclin cognitif chez les sujets ayant le TCLa selon les études. S –sujets TCL stables, p –sujets TCL progressant vers la MA, LCR – biomarqueurs du liquide céphalorachidien VITA : Vienna Transdanube Aging Study; ADNI- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; DESCRIPA : Development of screening guidelines and clinical criteria for predementia Alzheimer's disease study. L'âge, le pointage de MMSE sont présentés pour les sujets stables et progressés (s/p), si précisé dans l'étude.

Auteur, Journal, année	Mesures/ Covariables	Sensibilité	Spécificité	LR+	LR-	Cohorte	Nombre s/p	Âge s/p	MMSE s/p	Suivi
I. Blasko et al, Neurobiol Aging, 2008 (55)	Atrophie de l'hippocampe et du lobe temporal médian/ plasma Abeta42/ homocystéine	54%	63%	1,46	0,73	VITA	83	75.8		3-ans
A. Chincarini et al., Neuroimage, 2011 (56)	Hippocampe/ amygdale/ gyrus médial inférieur temporal/ insula	72%	65%	2,06	0,43	ADNI	136 /166	75.7/75.1	27,2/25,2	2 ans
Y. Cho et al., Neuroimage, 2012 (57)	Cortex entorhinal/ épaisseur corticale totale	63%	76%	2,63	0,49	ADNI	131/72	74.1/74.8	27,2/26,5	18 mois
L. Clerx et al., Neurobiol Aging, 2013 (58)	Hippocampe (mesure manuelle)/ LCR/ génotype APOe	78%	65%	2,23	0,34	DESCRIPA+ Vumc	328	70.6	27,0	2 ans
S. G. Costafreda et al., Neuroimage, 2011 (59)	Hippocampe total	77%	80%	3,85	0,29	AddNeuroMed	103	71,4	27,1	1 an
P. Coupe et al., Neuroimage Clin, 2012 (60)	Cortex entorhinal/ hippocampe	74%	73%	2,74	0,36	ADNI	238/167	74.9/74.5	27,2/26,4	Na
D. P. Devanand et al., Neurology, 2007(61)	Hippocampe+ cortex entorhinal/ âge + MMSE + SRT, rappel tardif + WAIS-R Digit Symbol	83%	80%	4,17	0,21	Na	107/32	64.8 /72.2	28,0/26,2	3-ans
G. Douaud et al., J Neurosci, 2013(62)	Lobe pariétal/ lobe temporal médian/ age/ MMSE, génotype Apoe4	89%	81%	4,57	0,14	Na	22/13	64.48/72.81	28,01/26,19	2 ans
S. Duchesne et al., Neurobiol Aging, 2010 (63)	Morphométrie haute-dimension du lobe temporal médian (intensité et déformations)	70%	100%	Na	0,30	Na	11/20	73,3/76.6	27,3/22,8	2.6 ans
C. Eckerstrom et al., J Alzheimers Dis, 2013 (64)	Hippocampe/ tests neuropsychologiques	99%	98%	4,95	0,01	Na	21/21	66.4/69.3	27,2/28,0	2 ans
S. F. Eskildsen et al., Neuroimage, 2013 (65)	Épaisseur corticale	71%	72%	2,53	0,41	ADNI	227/161	74.9/74.5	27,2/26,4	6 mois
M. Ewers et al., Neurobiol Aging, 2012 (66)	Hippocampe droit/ rappel libre/ Trail Making Test B, LCR P-tau181/A 1-42 et âge	82%	73%	3,06	0,25	ADNI	72/58	73.4 /74.6	27,4/26,9	3 ans
K. H. Fritzsche et al., Int J Comput Assist Radiol Surg, 2010 (67)	Hippocampe/ pôle du lobe temporal/ largeur de l'hémisphère gauche	70%	100%	Na	0,30	Na	8/10	70	26,8/26,2	3 ans
S. Galluzzi et al., J Neurol, 2010 (68)	Atrophie du lobe temporal médian/ LCR	90%	78%	4,09	0,13	TOMC Study	51/24	70.9/72.2	26,3/26,4	27 mois
C. Gaser et al., PLoS One, 2013 (69)	Écart estimé de l'âge cérébral (BrainAGE) par morphométrie/ échelle cognitive/ hippocampe/ LCR	71%	84%	4,44	0,35	ADNI	62/133	76.4/73.9-75.2	27,7/26,5-26,8	3 ans

X. Liu et al., Neuroimage, 2013 (70)	Données IRM multivariées	80%	56%	1,82	0,36	ADNI	93/97	75/75	27,4/26,7	3 ans
Y. Liu et al., PLoS One, 2013 (71)	Trouble de mémoire épisodique/ hippocampe/ atrophie du lobe temporal médian/ LCR	73%	71%	2,52	0,38	ADNI	223/158	75/74	27,3/266,7	3 ans
K. Ota et al., J Neurosci Methods, 2014, (72)	37 zones d'intérêts	77%	79%	3,64	0,29	Na	38/39	70.6/71.3	27,0/25,6	3 ans
C. Plant et al., Neuroimage, 2010 (73)	Gyrus cingulé antérieur/ cortex orbitofrontal	56%	87%	4,17	0,51	Na	15/9	69.7	27.0	2.5 ans
C. Y. Wee et al., Hum Brain Mapp, 2013 (74)	Épaisseur corticale	64%	84%	4,00	0,43	ADNI	111/89	75.3/74,8	25,9/26,7	3 ans
E. Westman et al., Brain Topogr, 2013 (75)	Épaisseur corticale/ volume cortical/ volume sous-cortical.	74%	66%	2,19	0,39	ADNI	200/87	74.7/75.2	27,4/26,5	18 mois
E. Westman et al., Neuroimage, 2012 (76)	60 variables du LCR/ IRM	74%	63%	2,00	0,41	ADNI	81/81	73.9/74.3	27,2/26,6	3 ans
J. Young et al., Neuroimage Clin, 2013(77)	IRM/ TEP/ génotype APOE	79%	66%	2,29	0,32	ADNI	96/47	75.6/74.5	27,2/26,9	3 ans

**CHAPITRE 2: Prognostic utility of MRI atrophy measures in aMCI patients
with globally preserved cognitive function**

Résumé

Introduction : La valeur prédictive de la volumétrie cérébrale par imagerie par résonance magnétique (IRM) pour le pronostic du déclin des individus avec un trouble cognitif léger amnésique (TCLa) à la maladie d'Alzheimer est insuffisante selon les barèmes des rapports de vraisemblance (LR, likelihood ratios) négatif et positif nécessaires pour l'implémentation clinique d'un test diagnostique ($LR+ \geq 5,0$ and $LR- \leq 0,2$).

Objectif : Évaluer la valeur prédictive de l'IRM dans la strate de patients ayant un TCLa et un fonctionnement cognitif globalement préservé (Mini-Mental State Examination (MMSE) entre 28 et 30).

Méthode : Nous avons effectué une étude rétrospective d'une cohorte de 147 individus avec TCLa provenant de *l'Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI). Ces individus ont été suivis pendant 36 mois. Une régression prédictive a été créée à partir des données de volumétrie obtenues suite au traitement par un logiciel automatisé de traitement des IRMs (*FreeSurfer*), ainsi qu'avec d'autres informations cliniques et sociodémographiques accessibles en première ligne.

Résultats : Le meilleur modèle prédictif incorporait le volume de l'hippocampe, l'épaisseur corticale du lobe médiotemporal, le volume intracrânien, l'âge et le sexe. L'aire sous la courbe ROC était de 91,1%; avec une exactitude de classification de 81,9%, sensibilité de 71,4%, spécificité de 85,3%, $LR+$ de 4,9 et $LR- = 0,3$. L'application du modèle à un échantillon de participants TCLa avec un fonctionnement cognitif altéré (MMSE entre 24-27) a donné une aire sous la courbe ROC de 63,9%.

Conclusion : Les $LR+$ et $LR-$ observés chez les patients ayant un fonctionnement globalement préservé sont plus élevés que ceux rapportés auparavant. Ils se rapprochent des barèmes nécessaires pour l'implémentation de tests en clinique.

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, atrophie cérébrale, diagnostic clinique, trouble cognitif léger, pronostic, facteurs de risque, imagerie médicale

Authors

Yuliya Bodryzlova, M.D., MSc., Olivier Potvin, Ph.D.; Simon Duchesne, Ph.D.

Authors Affiliation

Yuliya Bodryzlova, M.D., MSc. ¹; yuliya.bodryzlova.1@ulaval.ca

Olivier Potvin, Ph.D. ¹; olivier.potvin@crulrg.ulaval.ca

Simon Duchesne, Ph.D. ^{1,2}; simon.duchesne@crulrg.ulaval.ca

¹ Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec, Québec, QC,
2601 de la Canardière, Canada

² Radiology Department, Université Laval, Quebec, QC

Corresponding author

Simon Duchesne

Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec

2601 de la Canardière, F-3582, Québec City, QC

Canada G1J 2G3

Ph.: +1 (418) 663-5000 ext. 4777

Email: simon.duchesne@crulrg.ulaval.ca

Abstract

Background: The utility of volumetric MRI for predicting progression to Alzheimer's disease (AD) in all subjects with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) does not always reach the prognostic likelihood ratio (LR) thresholds usually required for clinical implementation ($LR+ \geq 5.0$ and $LR- \leq 0.2$).

Aims: To assess the prognostic value of MRI in aMCI subjects with preserved global cognitive function (baseline Mini-Mental State Examination (MMSE) scores between 28 and 30).

Methods: We conducted a retrospective cohort study of 147 aMCI subjects with preserved global cognitive function at baseline from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative dataset. We created a prognostic model for progression to AD within 36 months based on MRI volumetric variables generated automatically by the *FreeSurfer* algorithm and general primary-care setting information.

Results: The best model included measures of the left hippocampal volume and left mid-temporal cortical thickness, adjusted for intracranial volume, age and sex, and had a 91.1% area under ROC curve, 81.9% classification accuracy, 71.4% sensitivity, 85.3% specificity, $LR+=4.9$ and $LR-=0.3$. Applying the same model to ADNI aMCI subjects with baseline MMSE between 24 and 27 gave an area under curve of 63.8 %.

Conclusion: The prognostic $LR+$ and $LR-$ observed in ADNI subjects with preserved global cognitive function at baseline are higher than that previously reported for all aMCI subjects, and reach clinical applicability.

Key Words Alzheimer's disease, Atrophy, Clinical diagnostic, Mild cognitive impairment, Neuroimaging, Prognostic, Risk factors

Declaration of interest

S. Duchesne is shareholder and officer of True Positive Medical Devices Inc.
(www.truepositivemd.com)

Highlights

- The clinical utility of volumetric magnetic resonance imaging (MRI) for predicting progression of amnesic mild cognitive impairment (aMCI) to Alzheimer's disease is limited.
- We hypothesized that it could be higher in subjects with preserved global cognitive function, based on their Mini-Mental State Examination score.
- The prognostic value of MRI in subjects with preserved global cognitive function at baseline is higher than that previously reported for all aMCI subjects.

Abbreviations

Alzheimer's Disease (**AD**), Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (**ADNI**), Amnesic MCI (**aMCI**), aMCI Progressing to AD (**aMCI-P**), aMCI remaining stable (**aMCI-S**), Mild Cognitive Impairment (**MCI**), Magnetic Resonance Imaging (**MRI**), Positive Likelihood ratio (**LR+**), Negative Likelihood ratio (**LR-**),

Acknowledgments

Data collection and sharing for this project was funded by the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (National Institutes of Health Grant U01 AG024904). ADNI is funded by the National Institute on Aging, the National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, and through generous contributions from the following: Abbott, AstraZeneca AB, Bayer Schering Pharma AG, Bristol-Myers Squibb, Eisai Global Clinical Development, Elan Corporation, Genentech, GE Healthcare, GlaxoSmithKline, Innogenetics, Johnson and Johnson, Eli Lilly and Co., Medpace, Inc., Merck and Co., Inc., Novartis AG, Pfizer Inc, F. Hoffman-La Roche, Schering-Plough, Synarc, Inc., and Wyeth, as well as non-profit partners the Alzheimer's Association and Alzheimer's Drug Discovery Foundation, with participation from the U.S. Food and Drug Administration. Private sector contributions to ADNI are facilitated by the Foundation for the National Institutes of Health (www.fnih.org). The grantee organization is the Northern California Institute for Research and Education, and the study is coordinated by the Alzheimer's Disease Cooperative

Study at the University of California, San Diego. ADNI data are disseminated by the Laboratory for Neuro Imaging at the University of California, Los Angeles. This research was also supported by NIH grants P30 AG010129, K01 AG030514, and the Dana Foundation.

We wish to thank Lynne Moore, Marc Simard and Alexandre Bureau from the Social and Preventive Medicine Department, Laval University.

2.1 Introduction

2.1.1 Background

The modern concept of mild cognitive impairment (**MCI**) encompasses cases presenting with cognitive dysfunctions, forming the clinical manifestations of putative dementia aetiologies. As such, MCI with an episodic memory dysfunction – referred to as amnesic MCI (**aMCI**) - is recognised as probably due to Alzheimer's disease (**AD**), given a conversion rate to clinical AD of 10-15% per year (10). Recent studies have been aimed at finding early indicators for those aMCI cases at high conversion risk (12). For example, cerebro-spinal fluid biomarkers (54) and neuropsychological tests (78, 79) are promising measures of future conversion, however, many are not suitable for first-line clinical practice because of the demand in time and/or resources, safety, and patient discomfort. In this regard, one of the most promising clinical biomarker comes from structural neuroimaging, specifically measures of medial temporal lobe atrophy obtained from magnetic resonance images (**MRI**) (56-60). The latter biomarker is an accessible, safe and cost-effective option (45, 80, 81). To date however, MRI atrophy estimates have not shown the required sensibility, sensitivity and positive likelihood ratio (**LR+**, $\text{sensitivity}/(100-\text{specificity}) \geq 5.0$) or negative LR (**LR-**, $((100-\text{sensitivity})/\text{specificity}) \leq 0.2$) needed for clinical implementation (45, 82).

2.1.2 Objective and hypothesis

The present study was aimed at finding patient strata in which MRI atrophy estimates would be clinically relevant. Our strategy was to use cognitive function as a differentiator. Indeed, albeit cognitive function in aMCI is a major conversion predictor (83, 84), there has been hardly any effort to improve prediction by stratifying aMCI cases according to initial cognitive level, investigating clinical and biomarkers trajectories in each stratum (47). We hypothesized that aMCI progression to clinical AD is the result of both neurodegenerative disease progression and declining brain reserve. Consequently, cognitive function status in an aMCI subject at a given timepoint reflects the current relation between disease and reserve states. By selecting subjects with normal global cognitive functioning for the study, we aimed to describe individuals with strong to moderate brain reserve and weak to moderate disease progression. In this stratum, we expected to determine sensitive or/and specific MRI markers of aMCI progression, with LR+/- amenable to clinical use.

2.1.3 Rationale

Braak and Braak (22) have described pathological changes occurring during the course of AD. They identified six stages, whereas neurofibrillary tangles and neuritic amyloid plaques first are deposited in mesial temporal lobe structures (entorhinal cortex, amygdala, cornu ammonis and hippocampus - Braak stages I-III), and then progressively affect the isocortex (Braak stages IV-VI). Dubois (14) has observed that aMCI due to AD corresponds to Braak stages I-III. Nelson reported correlations (r^2) ranging from 0.58 to 0.82, according to age, between the number of neurofibrillary tangles found at histopathology, and pre-mortem Mini Mental State Examination (MMSE)(15) scores. They further related that mean MMSE scores between 25 and 28 were found in patients with Braak I-III post-mortem AD changes (26). Hence, in a first approximation, using MMSE scores as a putative proxy for disease staging is of clinical relevance.

Further, it has also been reported that MRI findings correlate with Braak stages. Jack (27) measured $r^2 = -0.63$ ($p < .001$) for the association between bilateral hippocampal volume and Braak stages in AD patients, and $r^2 = 0.60$ between bilateral hippocampal volume and MMSE scores. Dawe (28) observed a 0.2 z-score change in global cognition for each cm^3 of hippocampal loss measured on MRI in a mixed study sample (cognitively normal controls, MCI and AD). The relationship between MRI measures, cognition and disease staging is consequently strong, at least in the prodromal, clinically observable disease stages.

2.2 Method

2.2.1 Subjects

We selected aMCI subjects from the baseline cohort of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative - 1 (ADNI1)(<http://adni-info.org/>). The diagnosis of aMCI was done using the following criteria: MMSE scores between 24-30 (inclusive); a memory complaint; an objective memory loss measured by education adjusted scores on the Wechsler Memory Scale Logical Memory II (85); a Clinical Dementia Rating (86) of 0.5; the absence of significant levels of impairment in other cognitive domains; essentially preserved activities of daily living; and the absence of dementia. Other selection criteria are available on the ADNI web site (<http://adni-info.org/>).

We considered aMCI with MMSE scores between 28 and 30 as subjects with preserved global cognitive function, and used all those with complete volumetric information as the

study sample. The selected outcome was the progression of aMCI to probable AD established by the ADNI Conversion committee, based on the NINCDS/ADRDA (4) criteria. We considered aMCI subjects as progressors if they had been diagnosed with probable AD during a 36-month follow-up (aMCI-P); all others were considered stable (aMCI-S). All subjects that had withdrawn from the study before progression were excluded.

2.2.2 Data

We selected those demographic and clinical predictors that would be available in a primary care setting, previously described as components of the AD causal model (87, 88): sex, age, education, marital status, dementia family history, neurological diseases history, employment status (i.e. retirement), tobacco usage, presence of depressive symptoms as measured with the Geriatric Depression Scale (89), obesity, triglycerides, hypertension, cholesterol, and blood glucose. These data were available directly from ADNI files.

For brain volumetric and cortical thickness variables, we selected values at the initial visit (either baseline or screening), generated by *FreeSurfer* (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) using 3D T1-weighted MRI. There were nine volumetric and 10 cortical thickness estimates; we further computed left/right ratios (Table 2.1). Technical details of *FreeSurfer* were described in prior publications (90, 91). A complete description of *FreeSurfer* processing can be found on the ADNI website (<http://www.adni-info.org>).

2.2.3 Statistical analyses

Variables testing

We used Wilcoxon rank-sum tests (continuous) and Chi-square tests (categorical variables) to assess differences in both continuous and categorical demographic/clinical variables across the two groups (aMCI-S and aMCI-P). We assessed differences in volumetric variables distributed normally and log-normally with Student's t-tests. For variables with non-fitted distribution, we applied a Wilcoxon rank-sum test.

Progression model

We constructed a logistic regression model to predict progression. The selection of variables for the model was conducted following these steps:

(a) volumetric variables were first categorized by a mean-split between aMCI-P and aMCI-S groups, then tested for significant mean differences. Those without significant mean difference ($p > 0.1$) were excluded from the model. The same process was repeated for right-left differences;

(b) clinical variables were then categorized using common clinical norms. In strongly correlated (≥ 0.6) or dependent volumetric variables, those with lower -2Log in the unadjusted regression were excluded from the model;

(c) the linearity of the logit for variables was tested; if necessary, dummy variables were created; and

(d) the best predictor (dummy variables, dichotomized variables, variables in several categories, or continuous variables) was chosen for each variable with a test of -2Log. Forward selection of variables was applied with significance level of 0.1. The order of variable entry in the model was established by Spearman correlation r (stronger to weaker).

Sensitivity, specificity, and accuracy of the final model were assessed with a classification table. The prognostic value of the model was assessed with a Hosmer-Lemeshow test. Statistical outliers were detected using chi-square for their impact in total model betas (with degrees of freedom being equal to the number of model variables). After deleting outliers, the model coefficients were recalculated and the classification table reconstructed.

We conducted a model cross-validation analysis, and applied a ROC-contrast test for applicability comparison in aMCIs with altered global cognitive function (i.e. MMSE 24-27) and the general aMCI sample. Finally, we tested a modifying effect of the global cognitive function on the relation between volumetric variables and aMCI conversion in the whole aMCI sample.

2.3 Results

2.3.1 Study sample

The main demographic and clinical characteristics of the study population are presented in Table 2.2. Of the 170 aMCI subjects meeting our selection criteria in the ADNI database, 18 subjects were excluded due to missing volumetric information and five were lost to follow-up. Thus, 147 subjects remained in the study group, with a mean age of 74.3 years (74.6 in the aMCI-S and 73.6 in the aMCI-P group, respectively; p -value=0.23); 94 (64%)

of the subjects were men (64 (58.2%) in the aMCI-S and 30 (81.1%,)) in the aMCI-P group, respectively (p-value=0.01).

Besides Geriatric Depression Scale scores distribution and triglycerides levels, no differences were observed between groups in terms of personal history of cardiovascular or neurological disease, family history of dementia, number of years of education, smoking, obesity and blood glucose level. When compared to the aMCI-S, the aMCI-P group had a tendency to have a life-partner and higher cholesterol level.

2.3.2 Model data

Most, but not all, volumetric variables demonstrated a significant mean difference. Results are presented in Table 2.3. Of note, there were no mean differences in cortical thickness (CT) for the left and right parahippocampal gyri, left amygdala and left-right variable differences. A marginal difference was found for the right amygdala (p=0.09).

The selection of variables for the model was conducted as follows:

(a) volumetric variables were first categorized by a mean-split in aMCI-P and aMCI-S groups, and then tested for significant mean differences. Those without significant mean difference (p>0.1) were excluded from the model. The same process was repeated for right-left differences;

(b) clinical variables were then categorized using common clinical norms. The categorical or dummy variables that were chosen for the modeling are: obesity (body mass index more than 30 or less than or equal to 30), triglycerides (less than 150 mg/dl, between 150 and 199 mg/dl, 200 mg/dl and more), hypertension (less than 120 mm/hg, between 120 and 139 mm/hg, between 140 and 159 mm/hg, 160 mm/hg and more), cholesterol (less than 200 mg/dl, between 200 and 239 mg/dl, more than 240 mg/dl), blood glucose (less than 100 mg/dl, between 100 and 125 mg/dl, 126 mg/dl and more). Other variables were categorized as follow: age (less than 70 years, between 70 and 80 years, and more than 80 years), education (less than 12 years, between 12 and 16 years, more than 16 years), Geriatric Depression Scale score (0; between 1 and 2; 3 and more).

(c) in strongly correlated (≥ 0.6) or dependent volumetric variables, those with lower -2Log in the unadjusted regression were excluded from the model;

(d) the linearity of the logit for variables was tested; the right inferior lateral ventricle volume was categorized in order to respect postulates for logistic regression (less than 1325 mm³, between 1325 mm³ and 1834 mm³, more than 1834 mm³);

- (e) the best predictor (dummy variables, dichotomized variables, variables in several categories, or continuous variables) was chosen for each variable with a test of -2Log;
- (f) the order of variable entry in model was established by Spearman correlation r (stronger to weaker); and
- (g) stepwise selection of variables was applied with significance level of 0.1. The threshold of 0.1 had been chosen to be most inclusive possible.

2.3.3 Regression model

Regression model in aMCI with preserved global cognitive functioning

In fine, the following 20 variables were tested: the 14 demographical and clinical listed above and six MRI variables (volumes in cm^3 for the right inferior lateral ventricle, left hippocampus volume, and intracranial volume; and thicknesses in mm for the left middle temporal, right entorhinal, and right fusiform cortices).

The final regression model (Table 2.4) included left hippocampal volume and left mid-temporal cortical thickness, adjusted for intracranial volume, age and sex. It had a 87.4% area under ROC curve (AUC), 80.3% classification accuracy, 70.3% sensitivity, 83.6% specificity, $\text{LR}^+ = 4.81$ and $\text{LR}^- = 0.5$. After excluding statistical outliers (three subjects; impact chi-square of 12.59, $\text{df} = 6$), the same model had AUC of 91.1%, 81.9% classification accuracy, 71.4% sensitivity, 85.3% specificity, LR^+ (sensitivity/(100-specificity)) = 4.9 and LR^- ((100-sensitivity)/specificity) = 0.3. The p-value of the Holmster-Lemeshov test was 0.8, falling to 0.5 after removing outliers, indicating that the model has a predictive value.

Regression model in the whole aMCI sample and in aMCIs with altered global cognitive functioning

To test the specificity of our model, we applied it to the whole ADNI1 aMCI sample (i.e. all MMSE status: 339 subjects, 127 having progressed) and in aMCIs with altered global cognitive functioning (MMSE [24:27], 192 subjects, 90 having progressed).

For the whole aMCI sample, we observed an AUC of 72.0%, LR^+ of 1.77 and LR^- of 0.66; while in the altered cognitive group MMSE [24:27] an AUC of 63.8 %, LR^+ of 1,3 and LR^- of 0,56 (Figure 2.1). Simply adding a dichotomous variable in the general model for cognitive status (i.e. baseline MMSE in range [28-30] or [24-27]) improved the AUC to 73.0%, with LR^+ of 2.0 and LR^- of 0.52.

Global cognitive function modified the relationship between progression to dementia in both hippocampal (interaction $p=0.0047$) and total intracranial volumes (interaction $p=0.0015$). Figure 2.2 presents the differences in the conversion probability for both global cognitive functioning groups (MMSE [24:27] or MMSE [28:30]), according to their intracranial and hippocampal volumes.

2.4 Discussion

2.4.1 Prognostic value

Our findings in a large prospective cohort support our hypothesis that the stratification of aMCI patients according to baseline MMSE scores (24-27 vs. 28-30) produces better and very close to clinically relevant MRI prognostic values (LR+: 4.9 and LR-: 0.3), when compared to applying the same model in all aMCI patients. We can compare these results favourably to recent reviews reporting neuroimaging information prognostic value for aMCI conversion. Yuan (2009) summarized 10 studies, including 479 subjects with a mean MMSE score of 27, and found LR+ of 3.47 (CI: 2.6-4.6) and LR- of 0.37 (CI: 0.28-0.48) using structural neuroimaging variables for the prognosis of future cognitive decline in cognitively impaired non-demented subjects. The prognosis was made from single brain structures in seven studies (hippocampus $n = 2$, middle temporal lobe $n = 4$, entorhinal cortex $n = 1$) and from two brain structures in three studies (middle temporal lobe and neocortical association areas, hippocampus and entorhinal cortex, and anterior cingulate gyrus and superior temporal sulcus). It should be noted, however, that adjustments for demographic and clinical variables in these studies were not reported; none of the studies used ADNI data, and further, a probable publication bias was reported. In a second review, Frisoni et al. (2013) provided comparative analyses of neuroimaging biomarkers prognostic values for different brain structures and different methods of volume extraction. The biomarkers LR+ were between 2.5 to 5 for manual volume segmentation, between 1.5 and 5 for visual assessment of medial atrophy, and between 1.5 and 2.5 for automated segmentation using *FreeSurfer*, the same method as used in the current study. Prognostic values for the hippocampus, the entorhinal cortex and other brain structures varied between 1.5 and 5. For LR-, Frisoni et al. reported a range of 0.5-0.8 for manual segmentation, 0.25-0.8 for visual assessment, and 0.5-0.8 for *FreeSurfer*. The hippocampus, entorhinal cortex and other brain structures had similar LR- ranges. The overall MRI prognostic utility was estimated as LR+ of 2.6 and LR- of 0.46-0.5. The

information about confounding variables adjustments and baseline MMSE scores in the reviewed studies was not reported.

2.4.2 Differences in characteristics between aMCI-S/P subjects

Initial analyses between both groups showed difference in age, sex, GDS scores, and triglycerides level. Amongst these variables, only age and sex were included in the final model. However, the dichotomized GDS score variable (>1) showed a tendency to be significant ($p=0.13$), which is remarkable because symptomatically depressed subjects ($GDS > 5$) were excluded from the ADNI study. Thus, in an aMCI sample including higher GDS scores it is likely that this variable would have had a significant impact in the prediction of conversion.

Most of the mean differences in volumetric variables can be associated to structures implicated in Braak I-III stages (entorhinal cortical thickness, hippocampus volume, amygdala), but others relate to later Braak stages. To wit, mean differences in isocortex (fusiform, middle and inferior temporal cortical thickness) and brain parenchyma atrophy (total ventricle volume, inferior lateral ventricle volume) demonstrate that the range of probable pathological status in subjects with global normal cognitive functioning is broad.

2.4.3 Predictors of AD conversion

Results of our regression model showed that for each mm^3 in left hippocampus decrease, the conversion odds ratio augments by 0.3%; similarly, each millimetre of decrease in the left middle temporal cortical thickness results in a 28.5 increase in conversion odd ratio, and each cm^3 of intracranial volume increase results in an increase in the AD conversion odds ratio of 0.5%. This observation is indicative of the relative importance of maintaining left hippocampus volume (*cf.* Figure 2.2).

The conversion odds ratio for men is 2.36 with respect to women. The observation of the impact of age is similar to what was previously described: in aMCI subjects conversion risk decreases with age (92). However, the impact of age was not linear: the odds ratio for patients 70-80 years old was 0.7 times, and patients 80-90 years old 0.9 times less than in the <70 years old.

External elements will confound the relationship between brain volumetry and cognitive function. Specifically, cognitive reserve (93) factors such as education(94, 95), bi- (96) and multi(97)-lingualism, childhood cognitive attainment (98) and adult cognitive lifestyle (99, 100) all modify disease course; in subjects with high cognitive reserve, results show

equivalent cognitive functioning, but poorer MRI status (101). On the other hand, cardiovascular risk factors (102-104), neurological diseases (105), tobacco (106), alcohol (107) and other health-related factors (88, 108, 109) all seem to increase the conversion rate in aMCI subjects. Remarkably, no other clinical variable was significant for predicting aMCI conversion, albeit numerous studies described the role of cardiovascular factors, smoking, diabetes, education, social activities, and impact of family history in AD conversion (110). Components usually associated with cognitive reserve (e.g. education, marital status) were equally uninformative.

2.4.4 Limitations

One of the principal limitations of this study is due to the ADNI inclusion criteria. Patients with important cardio/cerebrovascular pathology and/or symptomatic for depression were excluded; most subjects had high educational attainment; and each subject had to have a study partner. All of these factors may have induced selection biases resulting in an underestimation of the magnitude of the associations. Alcohol consumption was not taken into account in the model as very few subjects provided this information. It should also be noted that no information was available on the progression of those aMCI subjects that were lost to follow-up. Regarding subjects with missing either baseline clinical and/or volumetric information, their progression risk was comparable to that of the remaining subjects in the sample (chi-square p-value = 0.44). Finally, the sample size of 147 subjects allowed us to control six variables in the final model, which is why forward selection was used.

2.5 Conclusions

Using simple demographical and clinical information, accessible in a primary-care setting, we improved the conversion prognostic utility of MRI volumetry in aMCI patients. Indeed, structural MRI is considered as one of the best imaging modality for the exclusion of treatable causes of dementia, and can be routinely prescribed and employed in most modern radiological centers. Extracting volumetric variables with automated segmentation algorithms is fast and straightforward, given an approved provider authorized to perform the measurements.

Our results suggest that it is possible to improve probable AD prognosis in aMCI patients with preserved global cognitive function using MRI and medical information available in primary care settings.

Funding

This work was supported by operating grants from the Fonds de Recherche Québec – Santé - Pfizer, the Ministère du Développement Économique, de l'Innovation et de l'Exportation du Québec, and the National Science and Engineering Research Council of Canada. S.D. is a Junior 2 Research Scholar from the Fonds de Recherche Québec – Santé.

Authors' contributions

- Guarantors of integrity of entire study: all authors;
- Study concepts and design: Y.B., S.D.;
- Literature research: Y.B.;
- Clinical studies:ADNI;
- Data acquisition:ADNI;
- Methods, analysis and interpretation: Y.B., O.P., S.D.;
- Statistical analysis: Y.B.;
- Manuscript preparation: revision/review, all authors; and
- Manuscript definition of intellectual content, editing, and final version approval: all authors

References

1. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't/Review]. 2001 Dec;58(12):1985-92.
2. S. Gauthier CP, H. Chertkow, M. Gordon, N. Herrmann, K. Rockwood, P. Rosa-Neto, J.P. Soucy au nom des participants de la CCCDTD4*. 4e Conférence canadienne consensuelle sur le diagnostic et le traitement de la démence. *Canadian Journal of Neurological Sciences.* [Publié sous forme de supplément évalué par les pairs au *The Canadian Journal of Neurological Sciences*]. Novembre 2012;Volume 39 (Numéro 6 (supplément 5)):1-8.
3. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2010 Jan;9(1):119-28.
4. Derby CA, Burns LC, Wang C, Katz MJ, Zimmerman ME, L'Italien G, et al. Screening for predementia AD: time-dependent operating characteristics of episodic memory tests. *Neurology.* [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Apr 2;80(14):1307-14.
5. Silva D, Guerreiro M, Maroco J, Santana I, Rodrigues A, Bravo Marques J, et al. Comparison of four verbal memory tests for the diagnosis and predictive value of mild cognitive impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra.* 2012 Jan;2:120-31.
6. Frisoni GB, Bocchetta M, Chetelat G, Rabinovici GD, de Leon MJ, Kaye J, et al. Imaging markers for Alzheimer disease: Which vs how. *Neurology.* 2013 Jul 30;81(5):487-500.
7. Yuan Y, Gu ZX, Wei WS. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* [Comparative Study/Meta-Analysis/Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Feb;30(2):404-10.
8. Canadian Radiologists Association. Diagnostic imaging referral guidelines 2012. 2012; Available from: http://www.car.ca/uploads/standards_guidelines/car-referralguidelines-a-en-20120927.pdf.
9. MIT 2012 Data Release - Static Figures & Tables, Table 1 [database on the Internet]2012. Available from: <http://www.cihi.ca/CIHI-ext-portal/internet/en/tabbedcontent/types+of+care/specialized+services/medical+imaging/cihi010642>.
10. Xie H, Mayo N, Koski L. Predictors of future cognitive decline in persons with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011;32(5):308-17.
11. Tierney MC, Szalai JP, Dunn E, Geslani D, McDowell I. Prediction of probable Alzheimer disease in patients with symptoms suggestive of memory impairment. Value of the Mini-Mental State Examination. *Arch Fam Med.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2000 Jun;9(6):527-32.
12. Murayama N, Iseki E, Fujishiro H, Yamamoto R, Ota K, Suzuki M, et al. Detection of early amnesic mild cognitive impairment without significantly objective memory impairment: a case-controlled study. *Psychogeriatrics.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Jun;10(2):62-8.
13. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* [Review]. 1991;82(4):239-59.
14. Dubois B, Picard G, Sarazin M. Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009;11(2):135-9.
15. Folstein MF. "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
16. Nelson PT, Braak H, Markesbery WR. Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship. *Journal of neuropathology and experimental neurology.* [Research Support, N.I.H., Extramural/Research Support, Non-U.S. Gov't/Review]. 2009 Jan;68(1):1-14.
17. Jack CR, Jr., Dickson DW, Parisi JE, Xu YC, Cha RH, O'Brien PC, et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology.*

- [Research Support, Non-U.S. Gov't; Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2002 Mar 12;58(5):750-7.
18. Dawe RJ, Bennett DA, Schneider JA, Arfanakis K. Neuropathologic Correlates of Hippocampal Atrophy in the Elderly: A Clinical, Pathologic, Postmortem MRI Study. *Plos One*. 2011 Oct 17;6(10).
 19. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. [Research Support, N.I.H., Extramural; Review]. 2012 Nov;11(11):1006-12.
 20. Brayne C, Ince PG, Keage HA, McKeith IG, Matthews FE, Polvikoski T, et al. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Aug;133(Pt 8):2210-6.
 21. Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, et al. Education and dementia - What lies behind the association? *Neurology*. 2007 Oct 2;69(14):1442-50.
 22. Craik FIM, Bialystok E, Freedman M. Delaying the onset of Alzheimer disease Bilingualism as a form of cognitive reserve. *Neurology*. 2010 Nov 9;75(19):1726-9.
 23. Chertkow H, Whitehead V, Phillips N, Wolfson C, Atherton J, Bergman H. Multilingualism (but not always bilingualism) delays the onset of Alzheimer disease: evidence from a bilingual community. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Apr-Jun;24(2):118-25.
 24. Jefferson AL, Gibbons LE, Rentz DM, Carvalho JO, Manly J, Bennett DA, et al. A Life Course Model of Cognitive Activities, Socioeconomic Status, Education, Reading Ability, and Cognition. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Aug;59(8):1403-11.
 25. Wilson RS, Bennett DA, Gilley DW, Beckett LA, Barnes LL, Evans DA. Premorbid reading activity and patterns of cognitive decline in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2000 Dec;57(12):1718-23.
 26. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol*. [Review]. 2003 Aug;25(5):625-33.
 27. Liu Y, Julkunen V, Paajanen T, Westman E, Wahlund LO, Aitken A, et al. Education increases reserve against Alzheimer's disease--evidence from structural MRI analysis. *Neuroradiology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Sep;54(9):929-38.
 28. Purnell C, Gao S, Callahan CM, Hendrie HC. Cardiovascular risk factors and incident Alzheimer disease: a systematic review of the literature. *Alzheimer disease and associated disorders*. [Research Support, N.I.H., Extramural; Review]. 2009 Jan-Mar;23(1):1-10.
 29. Reitz C, Tang MX, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA. A summary risk score for the prediction of Alzheimer disease in elderly persons. *Archives of neurology*. [Research Support, N.I.H., Extramural; Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Jul;67(7):835-41.
 30. Mielke MM, Rosenberg PB, Tschanz J, Cook L, Corcoran C, Hayden KM, et al. Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. *Neurology*. [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2007 Nov 6;69(19):1850-8.
 31. Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *Jama*. [Research Support, Non-U.S. Gov't; Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1997 Mar 12;277(10):813-7.
 32. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP, Jr., Zhou J, Whitmer RA. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011 Feb 28;171(4):333-9.
 33. Xu G, Liu X, Yin Q, Zhu W, Zhang R, Fan X. Alcohol consumption and transition of mild cognitive impairment to dementia. *Psychiatry Clin Neurosci*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Feb;63(1):43-9.
 34. Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Arch Med Res*. [Review]. 2012 Nov;43(8):600-8.
 35. Ward A, Crean S, Mercaldi CJ, Collins JM, Boyd D, Cook MN, et al. Prevalence of apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE e4/e4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. [Meta-Analysis; Research Support, Non-U.S. Gov't; Review]. 2012;38(1):1-17.
 36. Tervo S, Kivipelto M, Hanninen T, Vanhanen M, Hallikainen M, Mannerman A, et al. Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of

- cognitively healthy elderly subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004;17(3):196-203.
37. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2011 Sep;10(9):819-28.
 38. Holland D, Desikan RS, Dale AM, McEvoy LK, Initia ADN. Rates of Decline in Alzheimer Disease Decrease with Age. *Plos One*. 2012 Aug 2;7(8).
 39. Fellows L, Bergman H, Wolfson C, Chertkow H. Can clinical data predict progression to dementia in amnestic mild cognitive impairment? *Can J Neurol Sci*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Jul;35(3):314-22.

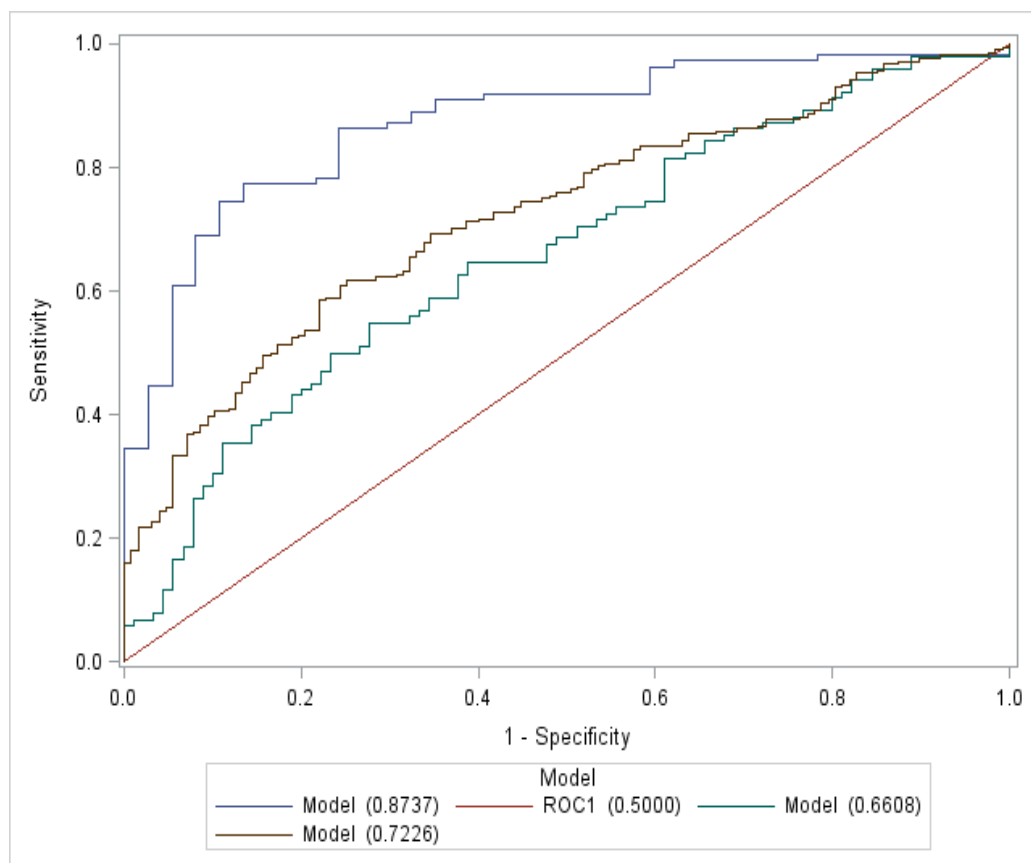


Figure 2.1. ROC-curves of the final model in the aMCI group with preserved global cognitive function (purple), the general ADNI aMCI population (brown), and the aMCI group with diminished global cognitive function (green).

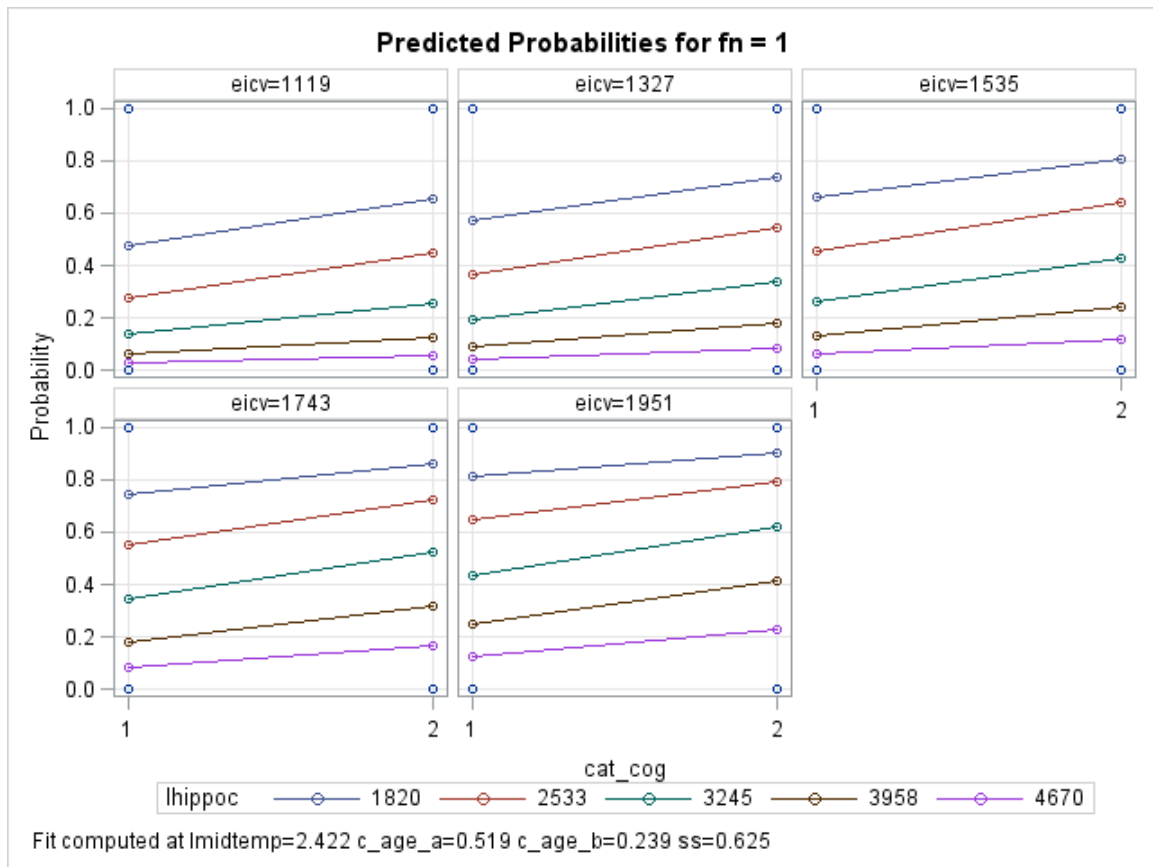


Figure 2.2. Conversion probability in preserved (1: baseline MMSE [28-30]) and diminished (2: baseline MMSE [24-27]) global cognitive function aMCI subjects according to intracranial volume (eicv, cm^3) and left hippocampal volume (lhippoc, mm^3).

Table 2.1 Primary selection of volumetric variables

Variables	Unit
Volumes	
Whole Brain	mm ³
Estimated intracranial volume	cm ³
Total ventricles volume	mm ³
Left hippocampus	mm ³
Right hippocampus	mm ³
Left inferior lateral ventricle	mm ³
Right inferior lateral ventricle	mm ³
Left amygdala	mm ³
Right amygdala	mm ³
Cortical thicknesses	
Left Middle Temporal Cortex	mm
Right Middle Temporal Cortex	mm
Left Inferior Temporal Cortex	mm
Right Inferior Temporal Cortex	mm
Left Fusiform Cortex	mm
Right Fusiform Cortex	mm
Left Entorhinal Cortex	mm
Right Entorhinal Cortex	mm
Left Parahippocampal_ Cortex	mm
Right Parahippocampal_ Cortex	mm

Table 2.2 Main demographic and clinical characteristics of the study sample

Variable	Stables	Progressed	Total	p-value
Geriatric depression scale; >1	2	1	1	0.0458
History of neurological disease, yes, n, (%)	40 (36.36%)	11 (29.73%)	51 (35.41%)	0.74
Patients without family dementia cases, n, (%)	8 (7.27%)	6 (16.22%)	14 (9.52%)	0.34
Hypertension, yes, n, %%	33 (30%)	14 (37.84%)	47 (31.97%)	0.38
Obesity, BMI>=30, n,%%	13 (12.04%)	6 (16.67%)	19 (13.20%)	0.74
Smoking, yes, n, %%	42 (38.18%)	14 (37.84%)	56 (37.50%)	0.97
Retired patients, n, %	85 (77.27%)	29 (78.38%)	114 (77.55%)	0.89
Education, years, mean, std	15.95 (6.40)	16.9 (6.40)	16.18 (7.0)	0.23
Life-partner, yes, n, %	80 (72.73%)	32 (86.49%)	112 (76.19%)	0.09
Triglycerides (median/IQ), mg/dl	153.1 (104)	128(85.40)	146.8.0 (100.60)	0.04
Cholesterol, (median/IQ) mg/dl	199.1 (43.80)	183.0 (43.30)	195.3 (44.0)	0.057
Glucose, (median/IQ) mg/dl	010 (23.0)	103.1(55.10)	101.5 (33.9)	0.46

Table 2.3 Volumetric variables mean, median and observed mean differences; Student t-test for normally distributed data or geometrical means ratio test for log-normal distributions

Variable	Mean aMCI-S	Mean aMCI-P	Mean difference ^a /Means ratio	95% confidence interval	Pr > t	Power
Volumes						
Estimated intracranial volume, cm ³	1461.2	1513.7	-52.5 ^a	-103.6:-1.5	0.043	0.64
Total ventricles volume, cm ³	35.28	45.6	0.031	0.67:0.90	0.001	0.82
Left inferior lateral ventricle, mm ³	1192.2	1706.4	0.095	0.61:0.82	<.0001	0.98
Right inferior lateral ventricle, mm ³	1179.6	1714.8	0.6879	0.58:0.82	<.0001	>999
Left hippocampus volume, mm ³	3357.5	2947.3	410.2 ^a	220.6:599.9	<.0001	0.99
Right hippocampus volume, mm ³	3529.4	3148.1	381.3 ^a	177:585.6	0.0003	0.98
Cortical thicknesses						
Left middle temporal thickness, mm	2.51	2.35	0.1537 ^a	0.078:0.23	0.0003	0.99
Right middle temporal thickness, mm	2.56	2.41	0.0071	1.03:1.1	0.0011	0.98
Left inferior temporal thickness, mm	2.58	2.44	0.003	1.02:1.10	0.003	0.95
Right inferior temporal thickness, mm	2.56	2.43	0.0072	1.02:1.1	0.007	0.90
Left entorhinal thickness, mm	3.05	2.73	0.3153 ^a	0.13:0.50	0.0007	0.96
Right entorhinal thickness, mm	3.18	2.81	0.3628 ^a	0.17:0.553	0.0006	0.98
Left fusiform thickness, mm	2.35	2.20	0.1457 ^a	0.06:0.23	0.0008	0.99
Right fusiform thickness, mm	2.32	2.22	0.1066 ^a	0.03:0.18	0.008	0.93

Table 2.4 Prognostic regression parameters

Parameter	With outliers		Without outliers	
	beta	Wald CI 95%	beta	Wald CI 95%
Intercept	7.97	0.75 :15.18	10.52	2.45 :18.60
Left hippocampus, mm ³	-0.0026	-0.004 :-0.001	-0.0034	-0.005 :-0.002
Left middle temporal thickness, mm	-3.35	-5.54 :-1.17	-4.31	-6.81 :-1.81
Estimated intracranial volume, cm ³	0.005	0.001 :0.009	0.007	0.002 :0.018
Age (<70)	-	-	-	-
70-79	-1.53	-2.83 :-0.24	-2.45	-3.95 :-0.86
>=80	-2.39	-4.07 :-0.72	-3.75	-5.87 :-1.63
Males	1.22	-0.046 :2.49	1.76	0.32 :3.22

CHAPITRE 3 : Discussion

3.1. Les objectifs et les résultats en bref

Nous avons voulu comparer des indicateurs cliniques simples ainsi que des marqueurs d'atrophie de structures cérébrales entre les sujets TCLa avec un déclin cognitif minimal qui demeurent stables pendant 36 mois de suivi, et ceux qui progressent vers la MA. Nous avons également cherché à comprendre si ces informations (53) sont cliniquement utiles pour la prédiction du déclin à la MA dans cette strate de patients.

Nous avons trouvé des différences statistiquement significatives au niveau du volume des cornes inférieures latérales gauches et droites des ventricules, des hippocampes gauches et droits, et au niveau des épaisseurs corticales des gyri entorhinal, inférieur temporal et médiotemporal, ainsi que fusiforme.

Dans cette strate de sujets, nous avons dévoilé un rôle statistiquement significatif de l'hippocampe gauche, de l'épaisseur du gyrus médiotemporal, du volume intracrânien, ainsi que de l'âge et du sexe dans la prédiction des TCLa à la MA. Nous avons obtenu des résultats en terme de LR+ / LR – très prometteurs et proches des seuils nécessaires pour l'implémentation des tests en pratique clinique (46).

3.2. Forces

C'est l'une de premières études qui cherche à cerner les sous-groupes cliniques pour laquelle l'utilisation de l'IRM pour le pronostic de déclin cognitif serait le plus valable. Les informations utilisées pour la modélisation sont accessibles en première ligne.

3.3. Justification de l'approche du fonctionnement cognitif globalement préservé

Le pointage aux tests cognitifs pour les sujets TCL est habituellement 1-1,5 écart-type plus bas que chez les gens en bonne santé ayant le même âge et le même sexe (111) . Dans le groupe d'âge de 65 ans et plus, avec une éducation de niveau primaire à postsecondaire, le pointage au MMSE varie entre 28-30 (111). Aux fins de l'étude actuelle, nous avons conservé ce barème pour les patients avec TCLs afin de déclarer leur fonctionnement cognitif global comme étant préservé.

3.4. Justification du choix des variables volumétriques

Au niveau de l'IRM, Frisoni rapporte un patron d'atrophie dans la MA probable conséquent avec les stades histopathologiques de Braak: d'abord touchant le cortex

entorhinal, puis hippocampique; ensuite le lobe médio-temporal, et finalement le cerveau entier (112). Pour nos recherches, nous avons sélectionné l'épaisseur du cortex entorhinal, le volume de l'hippocampe, ainsi que l'épaisseur corticale du gyrus médiotemporal et du gyrus inférieur-temporal. Les épaisseurs corticales des gyrus parahippocampiques et fusiformes ont été incluses également comme structures rapprochées anatomiquement du gyrus entorhinal. Le volume des parties internes des ventricules latéraux a été pris comme marqueur de l'atrophie du lobe médiotemporal. Le volume du cerveau et le volume des ventricules ont été choisis pour évaluer l'atrophie du cerveau entier. Le volume intracrânien a été conservé pour ajuster les mesures volumétriques à la taille de la boîte crânienne des participants.

Toutes les valeurs des variables volumétriques ont été générées par l'Université de San-Diego, Californie à l'aide du logiciel automatisé *FreeSurfer* (113). Rappelons que les résultats sont disponibles dans la base de données ADNI (http://adni.loni.ucla.edu/wp-content/uploads/2010/12/ADNI_UCSF_Freesurfer-Overview-and-QC.pdf).

3.5. Justification du choix des autres variables prédictives

L'impact des facteurs environnementaux et de santé générale dans le développement de la MA est reconnu (88) (114) (87). Nous avons inclus dans notre recherche les variables accessibles à la première ligne de soins de santé, soit des données démographiques, celles touchant à l'état de santé général, ainsi que celles concernant les habitudes de vie, dont l'impact dans le développement de la MA a été observé.

3.5.1. Facteurs démographiques

- *L'âge* est associé à la MA de façon contradictoire. D'un côté, il s'agit d'un facteur de risque de la MA (115). De l'autre, avec l'âge, la rapidité du déclin vers la MA probable augmente chez les gens en santé mais baisse chez les patients avec TCL (92);
- Les retombées des recherches auprès de l'influence du sexe sur la MA sont parfois controversées. L'IRM montre des différences dans le déclin des volumes chez les hommes et les femmes avec TCL ou ayant la MA probable au niveau des précuneus bilatéraux, des noyaux caudés, du gyrus entorhinal droit, des thalamus bilatéraux, des gyri médian-temporaux bilatéraux, de l'insula gauche et de l'amygdale droite (116). Le métabolisme du glucose, observé par FDG-PET, est plus bas chez les hommes que les femmes ayant la même performance cognitive (117), tandis que les analyses

épidémiologiques ne montrent pas de différence d'incidence de la MA entre les sexes (118).

3.5.2. Facteurs de santé générale

Les facteurs de santé touchant le système nerveux incluent ceux qui impliquent des structures cérébrales directement, et ceux qui influencent l'activité du cerveau en général :

- *L'histoire de maladies du système nerveux*, tel que les accidents vasculaires cérébraux (105), est reconnue comme facteur augmentant le risque de développement de la MA;
- *L'histoire familiale de démence*, pour les parents immédiats, dichotomisée (« oui » ou « non »), est également reconnue comme facteur augmentant le risque de développement de la MA (119, 120);
- L'interaction de la *dépression* et la MA est discutée; elles coïncident souvent (121), et les structures cérébrales touchées sont proches anatomiquement, alors que les cheminement pathologiques semblent différents (122). La dépression a été mesurée par le *Geriatric Depression Scale* (123); bien que les sujets ayant eu un pointage de plus de six aient été exclus de l'étude ADNI, nous avons pris ce pointage en considération dans l'étude actuelle;
- Le fait d'avoir un grand *volume intracrânien* est un indice de réserve cérébrale (124);
- Plusieurs facteurs vasculaires ont été pris en compte. Les changements pathologiques typiques associés aux lésions cérébrovasculaires coïncident souvent avec la MA (125), (126). Des auteurs ont récemment discuté la probabilité d'interaction entre les facteurs amyloïdiques et les facteurs vasculaires comme une étiologie probable de la MA (127). Au niveau de soins primaires, les indicateurs des facteurs de risque vasculaire pourraient être l'augmentation du niveau de *triglycérides (mg/dl)*, de *cholestérol (mg/dl)*, et du *glucose (mg/dl)*, de l'*hypertension (mm/hg)*, de l'*obésité (Indice de masse corporelle est supérieur ou égal de 30, oui/non)*, du *tabagisme (oui/non)* et d'une *consommation élevée d'alcool (oui/non)*.

3.5.3. Facteurs d'habitudes de vie

Le concept des habitudes de vie est vaste, et pourrait inclure les mêmes facteurs associés aux maladies nerveuses et cardiovasculaires cités précédemment. Néanmoins, nous nous sommes limités à ceux qui influencent la progression du TCL vers la MA de façon directe selon la littérature :

- *L'éducation* (l'équivalent en nombre d'années) et les activités professionnelles (ici : le fait d'être à la *retraite*, *oui/non*) et sociale (ici : le fait d'*avoir un(e) conjoint(e)*, *oui/non*) font partie des éléments de réserve cognitive déjà mentionnés. La plausibilité biologique est expliquée par l'augmentation du nombre de neurones et de synapses nécessaires ou conséquentes à ces interactions, et par la compensation des fonctions perdues par les autres parties du cortex (128);
- Le *tabagisme* (106) et *l'alcool* (107) pourraient faire partie des facteurs des habitudes de vie comme neurotoxines reconnues.

3.6. LR+/LR- pronostiques pour l'IRM dans les revues récentes

L'IRM est recommandée par l'Association canadienne des radiologistes pour l'aide au diagnostic de maladies neurodégénératives (129). Les lignes directrices de l'Association recommandent l'IRM pour exclure les cas traitables de démence (130). L'IRM est un des biomarqueurs les plus intéressants en raison de sa robustesse, sa sécurité et son accessibilité dans la pratique clinique quotidienne (112). Les dernières politiques placent l'IRM parmi les biomarqueurs potentiellement utiles pour le pronostic précoce du déclin futur des TCLa vers la MA (19).

Nous pouvons comparer nos résultats avec ceux provenant d'autres recherches récentes sur la valeur pronostique de l'IRM (Tableau 1.1). Yuan (82) a revu 10 études incluant 479 sujets avec un pointage moyen au MMSE de 27. Il a trouvé un LR+ de 3,47 (CI: 2,6-4,6) et un LR- de 0,37 (CI: 0,28-0,48). Sept recherches basées sur une mesure d'une seule structure cérébrale (l'hippocampe n = 2, le lobe médiotemporal n = 4, le cortex entorhinal n = 1) et trois recherches basées sur plusieurs mesures (le lobe médiotemporal + l'aire néocorticale d'association, l'hippocampe + cortex entorhinal et gyrus cingulaire antérieur + sulcus temporal supérieur) sont incluses dans la revue. Il faut remarquer que ni des informations démographiques ni des informations cliniques n'étaient incluses dans les modèles de progression; également, aucune de ces recherches ne portait sur l'étude ADNI – ce qui limite les possibilités de comparaison avec notre échantillon; et finalement, l'auteur a rapporté un biais de publication.

Frisoni et collègues (45) ont présenté une analyse comparative des valeurs pronostiques de biomarqueurs d'imagerie pour les structures cérébrales avec des techniques d'analyse d'images différentes. Un LR+ entre 2,5 et 5 est rapporté pour la segmentation manuelle, entre 1,5 et 5 pour l'évaluation visuelle de l'atrophie du lobe médiotemporal, et entre 1,5 et 2,5 pour la segmentation automatisée, basée sur la plateforme *FreeSurfer*, qui a été

utilisée dans la présente recherche. Le LR+ rapporté pour l'hippocampe, le cortex entorhinal et les autres structures est entre 1,5 et 5,0. Pour le LR-, l'auteur a évalué que la valeur prédictive de l'IRM est de 0,5-0,8 pour la segmentation manuelle, 0,25-0,8 pour l'évaluation visuelle et 0,5-0,8 pour *FreeSurfer*. La valeur pronostique totale de l'IRM a été estimée à 2,6 pour le LR+ et entre 0,46 – 0,5 pour le LR-. Dans cette revue, qui, à nos yeux, n'était pas exhaustive, le pointage au MMSE, les variables cliniques ainsi que démographiques que nous avons utilisées n'ont pas été discutées.

3.7. Les résultats à la lumière de la pratique actuelle

3.7.1 La politique actuelle de l'organisation de soins

La majorité des provinces du Canada ont déjà élaboré un plan d'action pour relever les défis que pose la MA. Au Québec, le rapport du groupe d'experts « *Relever le défi de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées, une vision centrée sur la personne, l'humanisme et l'excellence* » (7) constitue la base d'un plan stratégique provincial. Le rapport décrit les acteurs et les populations ciblées, et enjoint à respecter la dignité et les droits des personnes atteintes et de leurs proches.

Ils suggèrent que l'acteur principal des actions soit un groupe de médecine familiale (GMF), comprenant les médecins de famille et jusqu'à 10 autres médecins spécialistes, et l'infirmier pivot, accompagné de 2-4 autres infirmiers spécialistes, avec la possibilité d'ajouter dans le groupe un spécialiste du domaine psychosocial.

Les GMF devraient se soucier de sensibilisation et prévention, de support des aidants proches, du diagnostic et du traitement. Ils devraient référer les patients aux atteintes complexes aux cliniques de mémoires et/ou aux équipes s'occupants des symptômes comportementaux et psychiatriques de démence, et favoriser l'accès au programme de perte de l'autonomie liée au vieillissement.

Le rapport souligne conséquemment la nécessité d'améliorer et de simplifier l'accès à un processus d'évaluation des fonctions cognitives et du diagnostic de la MA.

3.7.2 La pratique du processus diagnostique de TCLa.

La 4e Conférence canadienne consensuelle sur le diagnostic et le traitement de la démence a adopté les nouveaux critères de MA possible et probable, ainsi que les critères de TCL causé par la MA, qui avaient été proposés par l'*Institut national sur le vieillissement et de l'Association Alzheimer* des États-Unis en 2011 (critères révisés de INV/AA(131)).

Les recommandations de *l'Institut national sur le vieillissement et de l'Association Alzheimer des États-Unis* (20) prévoient les étapes suivantes:

- Détection de l'absence de la démence (e.g. en utilisant le MMSE, Montreal Cognitive Assessment (16), Clinical Dementia Rating (86))
- Dévoilement du profil de changement cognitif : évaluation du mémoire épisodique; du rappel immédiat et tardif, des fonctions exécutives, du langage, de l'orientation visuo-spatiale et de l'attention.
- Si nécessaire : tests génétiques
- Estimation de l'étiologie et l'évaluation du pronostic de TCL à l'aide de biomarqueurs, y compris l'évaluation du rôle de facteurs vasculaires, traumatiques et médicaux.

Dans la pratique, l'évaluation cognitive commence par un test tel le MMSE comme une mesure des fonctions cognitives globales.

L'imagerie structurale, par tomodensitogramme ou IRM, est le seul biomarqueur présentement recommandé pour l'utilisation clinique dans le cas des démences; de plus l'IRM est recommandée pour établir le diagnostic et le pronostic liés à la maladie d'Alzheimer, par sa capacité à imager les tissus mous.

3.7.3 Les résultats à la lumière de la pratique actuelle

Ainsi, pour améliorer le diagnostic, le médecin traitant devrait avoir les résultats des tests obligatoires (cliniques, démographies, et fonctions globales, e.g. MMSE). Ayant ces résultats et y appliquant l'algorithme de calcul des volumes cérébraux aux images d'IRM, le médecin pourrait avoir un pronostic sur trois ans pour un patient dont les fonctions cognitives seraient préservées, hormis la mémoire épisodique.

3.8. L'IRM et les tests neuropsychologiques

La combinaison des méthodes de segmentation de structures cérébrales de l'IRM avec des tests neuropsychologiques donne de meilleurs résultats pour le pronostic (voir Tableau 1.1). Particulièrement, on note l'étude de Greene et al. (132), qui rapporte une exactitude de classification pour les TCLa stables et les TCLa ayant progressé à la MA de 84,6% et 80% respectivement, en se basant sur la surface totale du cortex entorhinal gauche. L'utilisation conjointe du Boston Naming Test, du Digit Span Backwards, et du volume de la matière grise du fundus du lobe inférieur pariétal gauche donnent une exactitude de la classification des TCLa stables de 92,3% et des TCLa ayant progressé à

la MA de 100%. Querbes (133) a également testé l'épaisseur normalisée du cortex ajustée pour l'âge, l'éducation, la performance cognitive totale, et rapporte une exactitude de la prédiction du déclin à la MA de 76%.

Bien que la valeur pronostique soit élevée, les tests neuropsychologiques sont trop complexes et difficiles à intégrer dans la pratique clinique courante, par opposition au MMSE, qui est facile à administrer et à interpréter.

3.9. Le fonctionnement cognitif global normal

Si toutes ces dernières études regroupaient des sujets avec TCLa, le sous-groupe se présentant avec un fonctionnement cognitif global préservé constitue une strate particulière de patients. Pour les médecins de la première ligne, qui de plus en plus s'occupent de la MA et de son diagnostic (7), les problèmes de mémoire chez les patients au profil cognitif global préservé posent un défi diagnostique assez grave. Ceux-ci peuvent soit progresser vers la MA, soit demeurer stables (10). Par contre, il est possible qu'ils ne soient pas jugés à risque de la MA. L'élaboration d'un éventail d'outils diagnostiques pour cerner ceux qui sont à risque de développer la démence est l'un des défis actuels des chercheurs. Ceci est d'autant plus important que ces patients devraient être plus réactifs aux interventions (134), plus capables de se préparer à la maladie (135) et plus aptes à contrôler les facteurs de risque (136) (137).

Bien que la prévalence de patients avec des fonctions cognitives normales à élevées dans les cliniques de mémoire soit d'à peu près 15% (138), il y a très peu de recherches qui visent cette strate de patients (47). Il y a donc lieu de supposer que la stratification des patients selon le fonctionnement cognitif global influencera la qualité du pronostic de la transformation du TCL vers la MA; que l'implication de l'IRM dans ce sous-groupe sera déterminante; et qu'elle permettra donc de guider l'implication de l'IRM dans la pratique courante, en première ligne.

3.10. Limites

Dans l'échantillon ADNI utilisé dans cette recherche, il existe un risque de biais de sélection. Cela est dû à la probabilité plus basse de participer à l'étude pour les personnes plus à risque de la MA : ceux venant d'un milieu rural, ayant moins d'éducation et d'engagement social, n'ayant pas de partenaire, ou ayant des problèmes de santé générale. D'un autre côté, dans l'échantillon utilisé, la proportion de patients ayant des cas de démence dans leurs familles paraît plus élevée que dans la population générale.

Un autre biais informationnel probable pourrait être causé par le diagnostic clinique de la MA, qui n'est pas confirmé pathologiquement. De plus, un biais de confusion pourrait être causé par des facteurs confondants hors contrôle : l'alcool, les drogues, l'exposition aux toxines, les facteurs nutritifs, psychologiques, environnementaux et comportementaux. Il est également possible que le choix des variables ait engendré un biais de confusion: les structures non incluses dans l'analyse joueraient alors un rôle important dans la progression de la maladie dans cette strate de la population. Finalement, la taille d'échantillon n'est pas suffisante pour utiliser une stratégie de régression inverse ou «*backward*», ce qui peut représenter une limite de l'étude face à la validité externe des retombées.

3.11. Conclusion

La stratification des patients avec TCLa selon leur fonctionnement cognitif global peut augmenter la valeur pronostique de l'IRM en regard du futur déclin vers la MA.

Références

1. Association Ap. DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS, FOURTH EDITION 1994.
2. Canada StA. Raz-de-marée : Impact de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes au Canada 2010
3. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9. PubMed PMID: 10854354. Epub 2000/06/15. eng.
4. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939-44. PubMed PMID: 6610841. Epub 1984/07/01. eng.
5. SISLD Profil de personnes recevant des soins de longue durée en milieu hospitalier en 2011-2012 [Internet]. 2011-2012. Available from: http://www.cihi.ca/CIHI-ext-portal/internet/FR/Quick_Stats/quick+stats/quick_stats_main?xTopic=Hospital_Care&pageNumber=1&resultCount=10&filterTypeBy=undefined&filterTopicBy=13&autorefresh=1.
6. Disease and injury country estimates [Internet]. 2004. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/index.html.
7. Howard Bergman MD. Relever le défi de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Une vision centrée sur la personne, l'humanisme et l'excellence. Québec LDdcdmrdISedSsd, editor Mai 2009.
8. Whalley LJ, Smyth KA. Human culture and the future dementia epidemic: crisis or crossroads? *Neurology*. 2013 May 14;80(20):1824-5. PubMed PMID: 23596078. Epub 2013/04/19. eng.
9. Hurd MD, Martorell P, Delavande A, Mullen KJ, Langa KM. Monetary costs of dementia in the United States. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1326-34. PubMed PMID: 23550670. Epub 2013/04/05. eng.
10. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001 Dec;58(12):1985-92. PubMed PMID: 11735772. Epub 2001/12/26. eng.
11. Jack CR, Jr., Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):257-62. PubMed PMID: 21514247. Pubmed Central PMCID: 3096735.
12. S. Gauthier CP, H. Chertkow, M. Gordon, N. Herrmann, K. Rockwood, P. Rosa-Neto, J.P. Soucy au nom des participants de la CCCDTD4*. 4e Conférence canadienne consensuelle sur le diagnostic et le traitement de la démence. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. Novembre 2012; Volume 39 (Numéro 6 (supplément 5)):1-8.
13. Christa Maree Stephan B, Minett T, Pagett E, Siervo M, Brayne C, McKeith IG. Diagnosing Mild Cognitive Impairment (MCI) in clinical trials: a systematic review. *BMJ open*. 2013;3(2). PubMed PMID: 23386579. Pubmed Central PMCID: Pmc3586181. Epub 2013/02/07. eng.
14. Dubois B, Picard G, Sarazin M. Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):135-9. PubMed PMID: 19585949. Pubmed Central PMCID: 3181912. Epub 2009/07/10.

15. MF F. "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
16. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005 Apr;53(4):695-9. PubMed PMID: 15817019. Epub 2005/04/09. eng.
17. Roalf DR, Moberg PJ, Xie SX, Wolk DA, Moelter ST, Arnold SE. Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimers Dement*. 2012 Dec 20. PubMed PMID: 23260866. Epub 2012/12/25. Eng.
18. McKhann GM. Changing concepts of Alzheimer disease. *Jama*. 2011 Jun 15;305(23):2458-9. PubMed PMID: 21673298.
19. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):734-46. PubMed PMID: 17616482. Epub 2007/07/10. eng.
20. 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. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2011 May;7(3):270-9. PubMed PMID: 21514249. Epub 2011/04/26. eng.
21. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012 Jan;8(1):1-13. PubMed PMID: 22265587. Pubmed Central PMCID: Pmc3266529. Epub 2012/01/24. eng.
22. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239-59. PubMed PMID: 1759558. Epub 1991/01/01. eng.
23. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:257-61; discussion 69-72. PubMed PMID: 9447446. Epub 1997/01/01. eng.
24. Duyckaerts C, Delatour B, Potier MC. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol*. 2009 Jul;118(1):5-36. PubMed PMID: 19381658. Epub 2009/04/22. eng.
25. Nelson PT, Jicha GA, Schmitt FA, Liu H, Davis DG, Mendiondo MS, et al. Clinicopathologic correlations in a large Alzheimer disease center autopsy cohort: Neuritic plaques and neurofibrillary tangles " Do Count " when staging disease severity. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2007 Dec;66(12):1136-46. PubMed PMID: WOS:000251631500009. English.
26. Nelson PT, Braak H, Markesbery WR. Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009 Jan;68(1):1-14. PubMed PMID: 19104448. eng.
27. Jack CR, Jr., Dickson DW, Parisi JE, Xu YC, Cha RH, O'Brien PC, et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology*. 2002 Mar 12;58(5):750-7. PubMed PMID: 11889239. eng.
28. Dawe RJ, Bennett DA, Schneider JA, Arfanakis K. Neuropathologic Correlates of Hippocampal Atrophy in the Elderly: A Clinical, Pathologic, Postmortem MRI Study. *Plos One*. 2011 Oct 17;6(10). PubMed PMID: WOS:000295984400042. English.
29. Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, Robson J, Perry RH, Jaros E, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological

- verification of diagnosis. *Brain : a journal of neurology*. 2009 Jan;132(Pt 1):195-203. PubMed PMID: 19022858. Epub 2008/11/22. eng.
30. Spulber G, Niskanen E, MacDonald S, Smilovici O, Chen K, Reiman EM, et al. Whole brain atrophy rate predicts progression from MCI to Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2010 Sep;31(9):1601-5. PubMed PMID: 18829136. Epub 2008/10/03. eng.
 31. Ridha BH, Anderson VM, Barnes J, Boyes RG, Price SL, Rossor MN, et al. Volumetric MRI and cognitive measures in Alzheimer disease : comparison of markers of progression. *Journal of neurology*. 2008 Apr;255(4):567-74. PubMed PMID: 18274807. Epub 2008/02/16. eng.
 32. Jack CR, Jr., Shiung MM, Gunter JL, O'Brien PC, Weigand SD, Knopman DS, et al. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*. 2004 Feb 24;62(4):591-600. PubMed PMID: 14981176. Pubmed Central PMCID: 2730165. Epub 2004/02/26. eng.
 33. Schott JM, Crutch SJ, Frost C, Warrington EK, Rossor MN, Fox NC. Neuropsychological correlates of whole brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2008;46(6):1732-7. PubMed PMID: 18395233. Epub 2008/04/09. eng.
 34. Killiany RJ, Moss MB, Albert MS, Sandor T, Tieman J, Jolesz F. Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1993 Sep;50(9):949-54. PubMed PMID: 8363449. Epub 1993/09/01. eng.
 35. Jeukens CR, Vlooswijk MC, Majoie HJ, de Krom MC, Aldenkamp AP, Hofman PA, et al. Hippocampal MRI volumetry at 3 Tesla: reliability and practical guidance. *Investigative radiology*. 2009 Sep;44(9):509-17. PubMed PMID: 19692839.
 36. Morra JH, Tu Z, Apostolova LG, Green AE, Avedissian C, Madsen SK, et al. Automated 3D mapping of hippocampal atrophy and its clinical correlates in 400 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and elderly controls. *Human Brain Mapping*. 2009 Sep;30(9):2766-88. PubMed PMID: 19172649. Pubmed Central PMCID: 2733926. Epub 2009/01/28. eng.
 37. Qualification opinion of low hippocampal volume (atrophy) by MRI for use in regulatory clinical trials - in pre-dementia stage of Alzheimer's disease, (2011).
 38. Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, Hartikainen P, Hanninen T, Laakso MP, et al. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging*. 2004 Mar;25(3):303-10. PubMed PMID: 15123335.
 39. Du AT, Schuff N, Zhu XP, Jagust WJ, Miller BL, Reed BR, et al. Atrophy rates of entorhinal cortex in AD and normal aging. *Neurology*. 2003 Feb 11;60(3):481-6. PubMed PMID: 12578931.
 40. Eisenberg MJ. Accuracy and predictive values in clinical decision-making. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 1995 Sep-Oct;62(5):311-6. PubMed PMID: 7586487.
 41. Gardner IA, Greiner M. Receiver-operating characteristic curves and likelihood ratios: improvements over traditional methods for the evaluation and application of veterinary clinical pathology tests. *Veterinary clinical pathology / American Society for Veterinary Clinical Pathology*. 2006 Mar;35(1):8-17. PubMed PMID: 16511785.
 42. Connell FA, Koepsell TD. Measures of gain in certainty from a diagnostic test. *American journal of epidemiology*. 1985 May;121(5):744-53. PubMed PMID: 4014166.
 43. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama*. 1994 Mar 2;271(9):703-7. PubMed PMID: 8309035. Epub 1994/03/02. eng.

44. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bonsel GJ, Bossuyt PM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *Journal of clinical epidemiology*. 2003 Nov;56(11):1129-35. PubMed PMID: 14615004.
45. Frisoni GB, Bocchetta M, Chetelat G, Rabinovici GD, de Leon MJ, Kaye J, et al. Imaging markers for Alzheimer disease: Which vs how. *Neurology*. 2013 Jul 30;81(5):487-500. PubMed PMID: 23897875. Epub 2013/07/31. Eng.
46. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama*. 1994 Feb 2;271(5):389-91. PubMed PMID: 8283589. Epub 1994/02/02. eng.
47. Murayama N, Iseki E, Fujishiro H, Yamamoto R, Ota K, Suzuki M, et al. Detection of early amnesic mild cognitive impairment without significantly objective memory impairment: a case-controlled study. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*. 2010 Jun;10(2):62-8. PubMed PMID: 20738809. Epub 2010/08/27. eng.
48. Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IH, Verhey FR, Visser PJ. Predictive value of APOE-epsilon4 allele for progression from MCI to AD-type dementia a meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011 Oct;82(10):1149-56. PubMed PMID: 21493755. Epub 2011/04/16. eng.
49. Ferreira D, Rivero-Santana A, Perestelo-Perez L, Westman E, Wahlund LO, Sarria A, et al. Improving CSF Biomarkers' Performance for Predicting Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease by Considering Different Confounding Factors: A Meta-Analysis. *Frontiers in aging neuroscience*. 2014;6:287. PubMed PMID: 25360114. Pubmed Central PMCID: Pmc4199277. Epub 2014/11/02. eng.
50. Mitchell AJ. CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009 Sep;80(9):966-75. PubMed PMID: 19465413. Epub 2009/05/26. eng.
51. Tierney MC, Lerner MA. Computerized cognitive assessment in primary care to identify patients with suspected cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;20(3):823-32. PubMed PMID: 20413868. Epub 2010/04/24. eng.
52. Zhang S, Han D, Tan X, Feng J, Guo Y, Ding Y. Diagnostic accuracy of 18 F-FDG and 11 C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *International journal of clinical practice*. 2012 Feb;66(2):185-98. PubMed PMID: 22257044. Epub 2012/01/20. eng.
53. International Conference on Primary Health Care A-A, USSR, 6-12 September 1978. Declaration of Alma-Ata. *WHO chronicle*. 1978 Nov;32(11):428-30. PubMed PMID: 11643481. Epub 1978/11/01. eng.
54. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010 Jan;9(1):119-28. PubMed PMID: 20083042. Pubmed Central PMCID: 2819840. Epub 2010/01/20. eng.
55. Blasko I, Jellinger K, Kemmler G, Krampla W, Jungwirth S, Wichart I, et al. Conversion from cognitive health to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: prediction by plasma amyloid beta 42, medial temporal lobe atrophy and homocysteine. *Neurobiology of aging*. 2008 Jan;29(1):1-11. PubMed PMID: 17055615. Epub 2006/10/24. eng.
56. Chincarini A, Bosco P, Calvini P, Gemme G, Esposito M, Olivieri C, et al. Local MRI analysis approach in the diagnosis of early and prodromal Alzheimer's disease. *NeuroImage*. 2011 Sep 15;58(2):469-80. PubMed PMID: 21718788. Epub 2011/07/02. eng.

57. Cho Y, Seong JK, Jeong Y, Shin SY. Individual subject classification for Alzheimer's disease based on incremental learning using a spatial frequency representation of cortical thickness data. *NeuroImage*. 2012 Feb 1;59(3):2217-30. PubMed PMID: 22008371. Epub 2011/10/20. eng.
58. Clerx L, van Rossum IA, Burns L, Knol DL, Scheltens P, Verhey F, et al. Measurements of medial temporal lobe atrophy for prediction of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*. 2013 Aug;34(8):2003-13. PubMed PMID: 23540941. Epub 2013/04/02. eng.
59. Costafreda SG, Dinov ID, Tu Z, Shi Y, Liu CY, Kloszewska I, et al. Automated hippocampal shape analysis predicts the onset of dementia in mild cognitive impairment. *NeuroImage*. 2011 May 1;56(1):212-9. PubMed PMID: 21272654. Pubmed Central PMCID: Pmc3066277. Epub 2011/01/29. eng.
60. Coupe P, Eskildsen SF, Manjon JV, Fonov VS, Pruessner JC, Allard M, et al. Scoring by nonlocal image patch estimator for early detection of Alzheimer's disease. *NeuroImage Clinical*. 2012;1(1):141-52. PubMed PMID: 24179747. Pubmed Central PMCID: 3757726.
61. Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, Khandji A, De Santi S, Segal S, et al. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology*. 2007 Mar 13;68(11):828-36. PubMed PMID: 17353470. Epub 2007/03/14. eng.
62. Douaud G, Menke RA, Gass A, Monsch AU, Rao A, Whitcer B, et al. Brain microstructure reveals early abnormalities more than two years prior to clinical progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2013 Jan 30;33(5):2147-55. PubMed PMID: 23365250. Epub 2013/02/01. eng.
63. Duchesne S, Bocti C, De Sousa K, Frisoni GB, Chertkow H, Collins DL. Amnestic MCI future clinical status prediction using baseline MRI features. *Neurobiol Aging*. 2010 Sep;31(9):1606-17. PubMed PMID: 18947902.
64. Eckerstrom C, Olsson E, Bjerke M, Malmgren H, Edman A, Wallin A, et al. A combination of neuropsychological, neuroimaging, and cerebrospinal fluid markers predicts conversion from mild cognitive impairment to dementia. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2013 Jan 1;36(3):421-31. PubMed PMID: 23635408. Epub 2013/05/03. eng.
65. Eskildsen SF, Coupe P, Garcia-Lorenzo D, Fonov V, Pruessner JC, Collins DL, et al. Prediction of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment from the ADNI cohort using patterns of cortical thinning. *Neuroimage*. 2013 Jan 15;65:511-21. PubMed PMID: 23036450.
66. Ewers M, Walsh C, Trojanowski JQ, Shaw LM, Petersen RC, Jack CR, Jr., et al. Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiology of aging*. 2012 Jul;33(7):1203-14. PubMed PMID: 21159408. Pubmed Central PMCID: Pmc3328615. Epub 2010/12/17. eng.
67. Fritzsche KH, Stieltjes B, Schlindwein S, van Bruggen T, Essig M, Meinzer HP. Automated MR morphometry to predict Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *International journal of computer assisted radiology and surgery*. 2010 Nov;5(6):623-32. PubMed PMID: 20440655. Epub 2010/05/05. eng.
68. Galluzzi S, Geroldi C, Ghidoni R, Paghera B, Amicucci G, Bonetti M, et al. The new Alzheimer's criteria in a naturalistic series of patients with mild cognitive impairment. *Journal of neurology*. 2010 Dec;257(12):2004-14. PubMed PMID: 20632026. Epub 2010/07/16. eng.

69. Gaser C, Franke K, Kloppel S, Koutsouleris N, Sauer H. in Mild Cognitive Impaired Patients: Predicting the Conversion to Alzheimer's Disease. *PloS one*. 2013;8(6):e67346. PubMed PMID: 23826273. Pubmed Central PMCID: Pmc3695013. Epub 2013/07/05. Eng.
70. Liu X, Tosun D, Weiner MW, Schuff N. Locally linear embedding (LLE) for MRI based Alzheimer's disease classification. *NeuroImage*. 2013 Dec;83:148-57. PubMed PMID: 23792982. Pubmed Central PMCID: Pmc3815961. Epub 2013/06/25. eng.
71. Liu Y, Mattila J, Ruiz MA, Paajanen T, Koikkalainen J, van Gils M, et al. Predicting AD conversion: comparison between prodromal AD guidelines and computer assisted PredictAD tool. *PloS one*. 2013;8(2):e55246. PubMed PMID: 23424625. Pubmed Central PMCID: Pmc3570420. Epub 2013/02/21. eng.
72. Ota K, Oishi N, Ito K, Fukuyama H. A comparison of three brain atlases for MCI prediction. *Journal of neuroscience methods*. 2014 Jan 15;221:139-50. PubMed PMID: 24140118. Epub 2013/10/22. eng.
73. Plant C, Teipel SJ, Oswald A, Bohm C, Meindl T, Mourao-Miranda J, et al. Automated detection of brain atrophy patterns based on MRI for the prediction of Alzheimer's disease. *NeuroImage*. 2010 Mar;50(1):162-74. PubMed PMID: 19961938. Pubmed Central PMCID: 2838472. Epub 2009/12/08. eng.
74. Wee CY, Yap PT, Shen D. Prediction of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using cortical morphological patterns. *Human brain mapping*. 2013 Dec;34(12):3411-25. PubMed PMID: 22927119. Pubmed Central PMCID: Pmc3511623. Epub 2012/08/29. eng.
75. Westman E, Aguilar C, Muehlboeck JS, Simmons A. Regional magnetic resonance imaging measures for multivariate analysis in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain topography*. 2013 Jan;26(1):9-23. PubMed PMID: 22890700. Pubmed Central PMCID: Pmc3536978. Epub 2012/08/15. eng.
76. Westman E, Muehlboeck JS, Simmons A. Combining MRI and CSF measures for classification of Alzheimer's disease and prediction of mild cognitive impairment conversion. *NeuroImage*. 2012 Aug 1;62(1):229-38. PubMed PMID: 22580170. Epub 2012/05/15. eng.
77. Young J, Modat M, Cardoso MJ, Mendelson A, Cash D, Ourselin S. Accurate multimodal probabilistic prediction of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *NeuroImage Clinical*. 2013;2:735-45. PubMed PMID: 24179825. Pubmed Central PMCID: Pmc3777690. Epub 2013/11/02. eng.
78. Derby CA, Burns LC, Wang C, Katz MJ, Zimmerman ME, L'Italien G, et al. Screening for predementia AD: time-dependent operating characteristics of episodic memory tests. *Neurology*. 2013 Apr 2;80(14):1307-14. PubMed PMID: 23468542. Pubmed Central PMCID: 3656458. Epub 2013/03/08.
79. Silva D, Guerreiro M, Maroco J, Santana I, Rodrigues A, Bravo Marques J, et al. Comparison of four verbal memory tests for the diagnosis and predictive value of mild cognitive impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*. 2012 Jan;2:120-31. PubMed PMID: 22590473. Pubmed Central PMCID: 3347876. Epub 2012/05/17.
80. Radiologists CAo. Diagnostic imaging referral guidelines 2012 2012. Available from: http://www.car.ca/uploads/standards_guidelines/car-referralguidelines-a-en-20120927.pdf.
81. MIT 2012 Data Release - Static Figures & Tables, Table 1 [Internet]. 2012. Available from: http://www.cihl.ca/CIHI-ext-portal/internet/en/tabbedcontent/types+of+care/specialized+services/medical+imaging/cihi_010642.
82. Yuan Y, Gu ZX, Wei WS. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-

analysis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2009 Feb;30(2):404-10. PubMed PMID: 19001534. Epub 2008/11/13. eng.

83. Xie H, Mayo N, Koski L. Predictors of future cognitive decline in persons with mild cognitive impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2011;32(5):308-17. PubMed PMID: 22286544. Epub 2012/01/31. eng.

84. Tierney MC, Szalai JP, Dunn E, Geslani D, McDowell I. Prediction of probable Alzheimer disease in patients with symptoms suggestive of memory impairment. Value of the Mini-Mental State Examination. *Archives of family medicine*. 2000 Jun;9(6):527-32. PubMed PMID: 10862215. Epub 2000/06/22. eng.

85. Elwood RW. The Wechsler Memory Scale-Revised: psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychology review*. 1991 Jun;2(2):179-201. PubMed PMID: 1844708.

86. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2412-4. PubMed PMID: 8232972. Epub 1993/11/01. eng.

87. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurology*. 2011 Sep;10(9):819-28. PubMed PMID: 21775213. Epub 2011/07/22. eng.

88. Tervo S, Kivipelto M, Hanninen T, Vanhanen M, Hallikainen M, Mannermaa A, et al. Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(3):196-203. PubMed PMID: 14739544. Epub 2004/01/24. eng.

89. Yesavage JA, Poulsen SL, Sheikh J, Tanke E. Rates of change of common measures of impairment in senile dementia of the Alzheimer's type. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(4):531-4. PubMed PMID: 3074314. Epub 1988/01/01. eng.

90. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*. 1999 Feb;9(2):179-94. PubMed PMID: 9931268.

91. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Sep 26;97(20):11050-5. PubMed PMID: 10984517.

92. Holland D, Desikan RS, Dale AM, McEvoy LK, Initia ADN. Rates of Decline in Alzheimer Disease Decrease with Age. *Plos One*. 2012 Aug 2;7(8). PubMed PMID: ISI:000307184700043. English.

93. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet neurology*. 2012 Nov;11(11):1006-12. PubMed PMID: 23079557. Pubmed Central PMCID: 3507991. Epub 2012/10/20. eng.

94. Brayne C, Ince PG, Keage HA, McKeith IG, Matthews FE, Polvikoski T, et al. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain : a journal of neurology*. 2010 Aug;133(Pt 8):2210-6. PubMed PMID: 20826429. Epub 2010/09/10. eng.

95. Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, et al. Education and dementia - What lies behind the association? *Neurology*. 2007 Oct 2;69(14):1442-50. PubMed PMID: ISI:000249877100009. English.

96. Craik FIM, Bialystok E, Freedman M. Delaying the onset of Alzheimer disease Bilingualism as a form of cognitive reserve. *Neurology*. 2010 Nov 9;75(19):1726-9. PubMed PMID: ISI:000284473000013. English.

97. Chertkow H, Whitehead V, Phillips N, Wolfson C, Atherton J, Bergman H. Multilingualism (but not always bilingualism) delays the onset of Alzheimer disease: evidence from a bilingual community. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2010 Apr-Jun;24(2):118-25. PubMed PMID: 20505429. Epub 2010/05/28. eng.

98. Jefferson AL, Gibbons LE, Rentz DM, Carvalho JO, Manly J, Bennett DA, et al. A Life Course Model of Cognitive Activities, Socioeconomic Status, Education, Reading

- Ability, and Cognition. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011 Aug;59(8):1403-11. PubMed PMID: ISI:000293980600005. English.
99. Wilson RS, Bennett DA, Gilley DW, Beckett LA, Barnes LL, Evans DA. Premorbid reading activity and patterns of cognitive decline in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2000 Dec;57(12):1718-23. PubMed PMID: 11115237. Epub 2000/12/15. eng.
 100. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2003 Aug;25(5):625-33. PubMed PMID: 12815500. Pubmed Central PMCID: 3024591. Epub 2003/06/20. eng.
 101. Liu Y, Julkunen V, Paajanen T, Westman E, Wahlund LO, Aitken A, et al. Education increases reserve against Alzheimer's disease--evidence from structural MRI analysis. *Neuroradiology*. 2012 Sep;54(9):929-38. PubMed PMID: 22246242. Pubmed Central PMCID: 3435513. Epub 2012/01/17. eng.
 102. Purnell C, Gao S, Callahan CM, Hendrie HC. Cardiovascular risk factors and incident Alzheimer disease: a systematic review of the literature. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2009 Jan-Mar;23(1):1-10. PubMed PMID: 18703981. Pubmed Central PMCID: 3689425. Epub 2008/08/16.
 103. Reitz C, Tang MX, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA. A summary risk score for the prediction of Alzheimer disease in elderly persons. *Archives of neurology*. 2010 Jul;67(7):835-41. PubMed PMID: 20625090. Pubmed Central PMCID: 3068839. Epub 2010/07/14.
 104. Mielke MM, Rosenberg PB, Tschanz J, Cook L, Corcoran C, Hayden KM, et al. Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. *Neurology*. 2007 Nov 6;69(19):1850-8. PubMed PMID: 17984453. Epub 2007/11/07.
 105. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *Jama*. 1997 Mar 12;277(10):813-7. PubMed PMID: 9052711. Epub 1997/03/12. eng.
 106. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP, Jr., Zhou J, Whitmer RA. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med*. 2011 Feb 28;171(4):333-9. PubMed PMID: 20975015. Epub 2010/10/27. eng.
 107. Xu G, Liu X, Yin Q, Zhu W, Zhang R, Fan X. Alcohol consumption and transition of mild cognitive impairment to dementia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Feb;63(1):43-9. PubMed PMID: 19154211. Epub 2009/01/22. eng.
 108. Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Arch Med Res*. 2012 Nov;43(8):600-8. PubMed PMID: 23159715. Epub 2012/11/20. eng.
 109. Ward A, Crean S, Mercaldi CJ, Collins JM, Boyd D, Cook MN, et al. Prevalence of apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE e4/e4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2012;38(1):1-17. PubMed PMID: 22179327. Epub 2011/12/20. eng.
 110. Fellows L, Bergman H, Wolfson C, Chertkow H. Can clinical data predict progression to dementia in amnesic mild cognitive impairment? *Can J Neurol Sci*. 2008 Jul;35(3):314-22. PubMed PMID: 18714799. Epub 2008/08/22. eng.
 111. Hudon C, Potvin O, Turcotte MC, D'Anjou C, Dube M, Preville M, et al. [Normative data for the Mini-Mental State Examination (MMSE) in a sample of community dwelling French speaking residents from Quebec aged 65 and older]. *Can J Aging*. 2009 Dec;28(4):347-57. PubMed PMID: 19925700. Epub 2009/11/21. eng.
 112. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Jr., Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature reviews Neurology*. 2010 Feb;6(2):67-77. PubMed PMID: 20139996. Pubmed Central PMCID: 2938772. Epub 2010/02/09. eng.
 113. Bischoff-Grethe A, Ozyurt IB, Busa E, Quinn BT, Fennema-Notestine C, Clark CP, et al. A technique for the deidentification of structural brain MR images. *Hum Brain Mapp*.

2007 Sep;28(9):892-903. PubMed PMID: 17295313. Pubmed Central PMCID: 2408762. Epub 2007/02/14. eng.

114. Ritchie K. Mild cognitive impairment: an epidemiological perspective. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004 Dec;6(4):401-8. PubMed PMID: 22034212. Pubmed Central PMCID: 3181815. Epub 2004/12/01. eng.

115. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):111-28. PubMed PMID: 19585947. Pubmed Central PMCID: 3181909. Epub 2009/07/10. eng.

116. Skup M, Zhu HT, Wang YP, Giovanello KS, Lin JA, Shen DG, et al. Sex differences in grey matter atrophy patterns among AD and aMCI patients: Results from ADNI. *Neuroimage*. 2011 Jun 1;56(3):890-906. PubMed PMID: ISI:000290649300006. English.

117. Perneczky R, Drzezga A, Diehl-Schmid J, Li Y, Kurz A. Gender differences in brain reserve - An F-18-FDG PET study in Alzheimer's disease. *Journal of neurology*. 2007 Oct;254(10):1395-400. PubMed PMID: ISI:000250442500014. English.

118. Hebert LE, Scherr PA, McCann JJ, Beckett LA, Evans DA. Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men? *American journal of epidemiology*. 2001 Jan 15;153(2):132-6. PubMed PMID: 11159157. Epub 2001/02/13. eng.

119. Blacker D, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: current status and future prospects. *Arch Neurol*. 1998 Mar;55(3):294-6. PubMed PMID: 9520001.

120. Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron*. 2010 Oct 21;68(2):270-81. PubMed PMID: 20955934.

121. Benoit M, Berrut G, Doussaint J, Bakchine S, Bonin-Guillaume S, Fremont P, et al. Apathy and depression in mild Alzheimer's disease: a cross-sectional study using diagnostic criteria. *J Alzheimers Dis*. 2012;31(2):325-34. PubMed PMID: 22543849. Epub 2012/05/01. eng.

122. Mueller SG, Mack WJ, Mungas D, Kramer JH, Cardenas-Nicolson V, Lavretsky H, et al. Influences of lobar gray matter and white matter lesion load on cognition and mood. *Psychiatry research*. 2010 Feb 28;181(2):90-6. PubMed PMID: 20074914. Pubmed Central PMCID: 2814971. Epub 2010/01/16. eng.

123. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982;17(1):37-49. PubMed PMID: 7183759. Epub 1982/01/01. eng.

124. Guo LH, Alexopoulos P, Wagenpfeil S, Kurz A, Perneczky R. Brain size and the compensation of Alzheimer's disease symptoms: A longitudinal cohort study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2012 Dec 8. PubMed PMID: 23232272. Epub 2012/12/13. Eng.

125. CFAS) NGotMRCCFaASM. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS)*. *Lancet*. 2001 Jan 20;357(9251):169-75. PubMed PMID: 11213093. Epub 2001/02/24. eng.

126. Mueller SG, Mack WJ, Mungas D, Kramer JH, Cardenas-Nicolson V, Lavretsky H, et al. Influences of lobar gray matter and white matter lesion load on cognition and mood. *Psychiatry Research-Neuroimaging*. 2010 Feb 28;181(2):90-6. PubMed PMID: ISI:000275009200002. English.

127. van Norden AG, van Dijk EJ, de Laat KF, Scheltens P, Oudekerk MG, de Leeuw FE. Dementia: Alzheimer pathology and vascular factors: from mutually exclusive to interaction. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Mar;1822(3):340-9. PubMed PMID: 21777675. Epub 2011/07/23. eng.

128. Valenzuela MJ, Matthews FE, Brayne C, Ince P, Halliday G, Kril JJ, et al. Multiple biological pathways link cognitive lifestyle to protection from dementia. *Biological Psychiatry*. 2012 May 1;71(9):783-91. PubMed PMID: 22055015. Epub 2011/11/08. eng.
129. Santanu Chakraborty M, Mary Ann Johnson M, William Miller M, Michael D. Noseworthy PP, Jean Seely M, Carole Dennie M, et al. CAR Standard for Magnetic Resonance Imaging. April 28, 2011.
130. CAR Diagnostic Imaging Referral Guidelines Section A Central nervous system [Internet]. 2012. Available from: <http://www.car.ca/en/standards-guidelines/guidelines.aspx>.
131. 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 May;7(3):263-9. PubMed PMID: 21514250. Pubmed Central PMCID: Pmc3312024. Epub 2011/04/26. eng.
132. Greene SJ, Killiany RJ. Subregions of the inferior parietal lobule are affected in the progression to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2010 Aug;31(8):1304-11. PubMed PMID: 20570398. Pubmed Central PMCID: 2907057. Epub 2010/06/24. eng.
133. Querbes O, Aubry F, Pariente J, Lotterie JA, Demonet JF, Duret V, et al. Early diagnosis of Alzheimers disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain*. 2009 Aug;132:2036-47. PubMed PMID: ISI:000268330500005. English.
134. Li H, Li J, Li N, Li B, Wang P, Zhou T. Cognitive intervention for persons with mild cognitive impairment: A meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2011 Apr;10(2):285-96. PubMed PMID: 21130185. Epub 2010/12/07. eng.
135. Haberstroh J, Hampel H, Pantel J. Optimal management of Alzheimer's disease patients: Clinical guidelines and family advice. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:243-53. PubMed PMID: 20520788. Pubmed Central PMCID: 2877606. Epub 2010/06/04. eng.
136. Ligthart SA, Moll van Charante EP, Van Gool WA, Richard E. Treatment of cardiovascular risk factors to prevent cognitive decline and dementia: a systematic review. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:775-85. PubMed PMID: 20859546. Pubmed Central PMCID: 2941788. Epub 2010/09/23. eng.
137. Richard E, Van den Heuvel E, van Charante EPM, Achthoven L, Vermeulen M, Bindels PJ, et al. Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care (PreDIVA) A Cluster-randomized Trial in Progress. *Alz Dis Assoc Dis*. 2009 Jul-Sep;23(3):198-204. PubMed PMID: ISI:000269909300004. English.
138. Kohler S, Hamel R, Sistermans N, Koene T, Pijnenburg YA, van der Flier WM, et al. Progression to dementia in memory clinic patients without dementia: A latent profile analysis. *Neurology*. 2013 Aug 30. PubMed PMID: 23997152. Epub 2013/09/03. Eng.