



HAL
open science

Biomarqueurs de neuro-imagerie de la dégénérescence dans la maladie d'Alzheimer : les différentes contributions de l'atrophie corticale en IRM structurale et de l'hypométabolisme en TEP-FDG

Agnès Benvenuto

► **To cite this version:**

Agnès Benvenuto. Biomarqueurs de neuro-imagerie de la dégénérescence dans la maladie d'Alzheimer : les différentes contributions de l'atrophie corticale en IRM structurale et de l'hypométabolisme en TEP-FDG. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01940278

HAL Id: dumas-01940278

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01940278>

Submitted on 30 Nov 2018

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

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

Biomarqueurs de neuro-imagerie de la dégénérescence dans la maladie d'Alzheimer : les différentes contributions de l'atrophie corticale en IRM structurale et de l'hypométabolisme en TEP-FDG.

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 17 Avril 2018

Par Madame Agnès BENVENUTTO

Née le 18 juillet 1987 à La Seyne-Sur-Mer (83)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur CECCALDI Mathieu

Président

Monsieur le Professeur GUEDJ Eric

Assesseur

Monsieur le Professeur FELICIAN Olivier

Assesseur

Monsieur le Professeur AUDOIN Bertrand

Assesseur

Monsieur le Docteur PETITNICOLAS Gil

Assesseur

Biomarqueurs de neuro-imagerie de la dégénérescence dans la maladie d'Alzheimer : les différentes contributions de l'atrophie corticale en IRM structurale et de l'hypométabolisme en TEP-FDG.

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 17 Avril 2018

Par Madame Agnès BENVENUTTO

Née le 18 juillet 1987 à La Seyne-Sur-Mer (83)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur CECCALDI Mathieu

Président

Monsieur le Professeur GUEDJ Eric

Assesseur

Monsieur le Professeur FELICIAN Olivier

Assesseur

Monsieur le Professeur AUDOIN Bertrand

Assesseur

Monsieur le Docteur PETITNICOLAS Gil

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUVE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990 MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991 MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992 MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994 MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995 MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997 MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998 MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999 MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000 MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001 MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002 MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003 M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004 M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005 M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006 M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007 M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYSS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne		<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	FUENTES Stéphane	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GABERT Jean	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GAINNIER Marc	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARCIA Stéphane	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GARIBOLDI Vlad	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDART Jean	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GENTILE Stéphanie	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GERBEAUX Patrick	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIELLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGÉON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU-PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

À Polo,

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier lieu Monsieur le Professeur Mathieu CECCALDI de présider ce jury de thèse, de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce travail de recherche et de l'avoir dirigé. Merci aussi pour votre disponibilité malgré votre emploi du temps chargé et pour votre bienveillance.

Je remercie particulièrement Monsieur le Professeur Eric Guedj d'avoir encadré mon travail de recherche effectué dans le cadre du master 2. Merci de votre soutien notamment sur la partie technique et de votre disponibilité, de votre réactivité et de vos remarques précieuses.

Je remercie également très vivement Messieurs les Professeurs Olivier FELICIAN et Bertrand AUDOIN sans qui je ne serais probablement pas ici. Merci de m'avoir fait découvrir la NEUROLOGIE, il y a 8 ans lors des cours de sémiologie de D1... Mon projet s'est construit au fil des stages dans les services, jusqu'au choix de l'internat... que je ne regrette pas !! Merci d'avoir accepté d'être présents dans mon jury de thèse.

Merci au docteur Gil PETITNICOLAS de m'avoir accueilli à Toulon-Sainte Musse pour mes 6 mois de stage dans le service de neurologie, dont je garde un très bon souvenir. Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Merci à Monsieur Bernard GIUSIANO pour m'avoir fait découvrir le monde extraordinaire des statistiques. Boxplots, corrélations, régressions et autres programmations dans R me sont devenus presque familiers.

Par ailleurs, j'adresse des remerciements sincères à messieurs les Professeurs PELLETIER, ATTARIAN, AZULAY, EUSEBIO, BARTOLOMEI et à tous les Praticiens Hospitaliers des services de neurologie, pour leur encadrement au cours de mes stages hospitaliers.

En particulier je voulais souligner ma profonde estime pour le Docteur Lejla KORIC pour ses qualités professionnelles et humaines et la remercier de m'avoir guidée dans mon travail de mémoire de DES avec rigueur, précision et gentillesse.

Un grand merci également au Docteur Emilien DELMONT pour ses qualités de pédagogue concernant les neuropathies périphériques. Merci de m'avoir initiée à la recherche avec notre étude sur le MUNIX dans les PIDC dans le cadre du DIU. Et merci pour certaines gardes mémorables...

Je tiens aussi à remercier chaleureusement le Docteur Boris DUFOURNET, qui après avoir été mon co-interne et devenu mon chef de clinique, toujours très à l'écoute, clairvoyant et de discussions toujours très intéressantes. Merci d'avoir été là dans les moments difficiles.

Au terme de ce travail, j'ai également une pensée pour mes anciens, et encore plus anciens co-internes, déjà passés de l' « autre côté » : Laureline, Charline, Joachim, Stanislas, Hanna, Elsa, Sylvain.

Merci Stéphan d'avoir partagé avec moi une bonne partie de mon internat, le DIU d'ENMG et le Master 2. J'apprécie toujours tes remarques pertinentes dans nos discussions médicales et scientifiques, et tes conseils très constructifs. Merci de ta gentillesse, de ton humanisme, de ton humour, de ton soutien bienveillant et positif dans les moments de doute.

Je souhaite également manifester ma franche estime à Cyril pour sa gentillesse, sa fiabilité et son efficacité.

Des pensées amicales pour mes plus jeunes co-internes actuels de neurologie : Ludivine, Sarah, Julie, Noëlle, Etienne, Pierre, Sofiène, Clémentine, Marie, Anaé, Léa, Bérengère, Tanguy, Alexandre, Vincent, Florent, Marine, Tatiana, Frédéric et Valentin.

Merci Solenne de ton amitié depuis la P2 qui perdure malgré la distance. J'apprécie ta sincérité, ton humanité, ton dévouement. Bon courage pour la suite.

Je tiens aussi à remercier très chaleureusement Frédéric, mon « référent médecine générale », pour son soutien sans faille, nos balades de réflexion sur la médecine et nos pratiques. Merci de ton amitié.

Un grand merci à ma famille et mes amis, que je ne peux pas tous citer malheureusement, mais qui se reconnaîtront, pour leurs encouragements et leur compréhension.

Une dédicace spéciale à mon frère Jean-Luc, pour tout ce que nous avons vécu ensemble depuis notre naissance.

Enfin, j'exprime ma profonde et sincère reconnaissance à mes parents pour leur soutien qui n'a jamais faibli pendant ces longues années d'études, et pour leur relecture attentive et passionnée de ce manuscrit.

SOMMAIRE

PARTIE 1 : INTRODUCTION 4

I- LA MALADIE D'ALZHEIMER	4
A) EPIDEMIOLOGIE - CLINIQUE.....	4
C) CRITERES DIAGNOSTIQUES ET STADES D'EVOLUTION	5
II- LES BIOMARQUEURS DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER	8
B) LE CONCEPT DE BIOMARQUEUR APPLIQUE A LA MA	8
C) LES BIOMARQUEURS DANS LE LIQUIDE CEREBROSPINAL (LCS)	8
1) Peptide A β 42	9
2) Protéines Tau totale et phosphorylée.....	9
3) Combinaison des biomarqueurs du LCS.....	10
D) BIOMARQUEURS D'IMAGERIE DE NEURODEGENERESCENCE.....	11
1) La Tomographie par Emission de Position (TEP) au ¹⁸ Fluorodeoxyglucose (¹⁸ FDG)	11
a) Généralités et technique	11
b) Pattern caractéristique	11
c) Impact diagnostique	12
d) Validation de la TEP- ¹⁸ FDG en pratique courante	13
2) L'imagerie par résonance magnétique (IRM) structurale.....	14
a) Généralités et technique	14
b) Pattern caractéristique	14
c) Impact diagnostique	14
3) Relation entre hypométabolisme en TEP- ¹⁸ FDG et atrophie en IRM	15
E) BIOMARQUEURS D'IMAGERIE NEUROPATHOLOGIQUES.....	16
1) TEP-Amyloïde	16
a) Généralités et radio-ligands.....	16
b) Pattern spécifique de fixation	17
c) Impact diagnostique des différents traceurs.....	18
d) Utilisation en pratique de recherche.....	20
2) TEP-Tau.....	21
a) Généralités et radio-ligands.....	21
b) Pattern spécifique de fixation	22
c) Impact diagnostique de ce nouveau biomarqueur.....	22
F) CLASSIFICATION DES BIOMARQUEURS DE LA MA	23
G) MODELES DYNAMIQUES DES BIOMARQUEURS	23

**PARTIE 2 : TRAVAUX DE RECHERCHE SUR LES BIOMARQUEURS DE
NEURO-IMAGERIE DE LA DEGENERESCENCE DANS LA MALADIE
D'ALZHEIMER 26**

I- PRESENTATION DU CONTEXTE GLOBAL 27

II- ETUDE DES DIFFERENTES CONTRIBUTIONS DE L'ATROPHIE CORTICALE EN IRM STRUCTURALE ET DE
L'HYPOMETABOLISME EN TEP-¹⁸FDG..... 28

A) PRESENTATION DE L'ETUDE..... 28

1) Objectif de l'étude..... 28

2) Population étudiée 28

3) Méthodologie 29

B) RESUME DES RESULTATS ET INTERPRETATION 31

III- RECHERCHE D'UN BIOMARQUEUR COMBINANT IRM ET TEP-¹⁸FDG 33

1) CREATION D'UN NOUVEAU BIOMARQUEUR..... 33

2) ANALYSES STATISTIQUES UNIVARIEES..... 34

3) ANALYSES STATISTIQUES MULTIVARIEES 35

4) INTERPRETATION ET DISCUSSION 36

IV) *IMAGING BIOMARKERS OF NEURODEGENERATION IN ALZHEIMER'S DISEASE: DISTINCT
CONTRIBUTIONS OF CORTICAL MRI ATROPHY AND FDG-PET HYPOMETABOLISM*..... 38

PARTIE 3 : DISCUSSION ET PERSPECTIVES 75

I- LA COMBINAISON ENTRE ATROPHIE EN IRM ET L'HYPOMETABOLISME EN TEP-¹⁸FDG..... 75

II- CRITIQUES ET PERSPECTIVES DE L'ETUDE..... 76

III- PLACE DES BIOMARQUEURS DE PATHOLOGIE AMYLOÏDE ET TAU 76

CONCLUSION 78

BIBLIOGRAPHIE (HORS ARTICLE) : 79

ANNEXES 90

ANNEXE 1 : TABLEAU DES ANALYSES INDIVIDUELLES DES DONNEES D'IMAGERIE TEP-¹⁸FDG ET IRM CHEZ NOS
52 PATIENTS EN COMPARAISON D'UN GROUPE DE L'ENSEMBLE DES SUJETS TEMOINS SAINS..... 90

ANNEXE 2 : REPRESENTATIONS GRAPHIQUES DES COMPARAISONS DES DIFFERENTES VARIABLES ENTRE LES
GROUPES SEPARES SELON L'HYPOMETABOLISME..... 92

ANNEXE 3 : REPRESENTATIONS GRAPHIQUES DES COMPARAISONS DES DIFFERENTES VARIABLES ENTRE LES
GROUPES SEPARES SELON L'ATROPHIE 94

ANNEXE 4 : REPRESENTATIONS GRAPHIQUES DES COMPARAISONS DES DIFFERENTES VARIABLES ENTRE LES
GROUPES SEPARES SELON LEUR PROFIL D'IMAGERIES COMBINEES 96

ANNEXE 5 : REPRESENTATIONS GRAPHIQUES DES COMPARAISONS ENTRE LES RESULTATS DE DIFFERENTS TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES EN FONCTION DES 4 PROFILS D'IMAGERIES COMBINEES.	98
ANNEXE 6 : RESULTATS DE LA COMPARAISON DES DIFFERENTES VARIABLES ENTRE LES SOUS-GROUPES DU RATIO 1	101
ANNEXE 7 : CLASSIFICATION EN CLUSTER HIERARCHIQUE	104
<u>ABREVIATIONS</u>	<u>105</u>

SOMMAIRE DES FIGURES

<i>Figure 1 : hypométabolisme cortical diffus en TEP-¹⁸FDG, dans le cadre d'une pathologie neurodégénérative de type MA</i>	<i>12</i>
<i>Figure 2 : Imagerie TEP-Amyloïde au 18F-Florbetaben</i>	<i>18</i>
<i>Figure 3 : Représentation révisée du modèle dynamique des biomarqueurs pathologiques de MA. Selon Jack et al (2013)</i>	<i>22</i>
<i>Figure 4 : Exemple de représentation des voxels significatifs à l'issu du T-test</i>	<i>30</i>
<i>Figure 5 : Représentation en histogramme de la distribution des différents ratios combinant Atrophie et Hypométabolisme</i>	<i>34</i>
<i>Figure 6 : Représentation de la distribution en analyse de composante</i>	<i>36</i>
<i>Figure 7 (figure 1 de l'article) : Distribution des individus selon les 4 profils d'imagerie</i>	<i>62</i>

SOMMAIRE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et neuropsychologiques des patients et des sujets sains	57
Tableau 2 : Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients selon l'étendue de l'hypométabolisme (en TEP-18FDG)	58
Tableau 3 : Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients selon l'étendue de l'atrophie (en IRM)	59
Tableau 4 : Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients selon leur profil d'imagerie	60

PARTIE 1 : INTRODUCTION

I- La Maladie d'Alzheimer

A) Epidémiologie - clinique

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative, décrite pour la première fois par Alois Alzheimer en 1906. En France, la MA ou les maladies apparentées, concernent plus d'un millions personnes [1]. C'est la première cause de syndrome démentiel neurodégénératif, devant les démences vasculaires [2]. Elle atteint des sujets âgés, avec une prévalence de 5% après 65 ans et plus de 15% après 85 ans, mais peut également être plus précoce, essentiellement dans des formes familiales génétiques. Elle concerne en majorité des femmes.

Elle se manifeste typiquement au début par des troubles d'apparition insidieuse et d'aggravation progressive de la mémoire épisodique antérograde (difficultés à acquérir et retenir les informations nouvelles), puis s'associent des atteintes des autres fonctions cognitives avec un syndrome dysexécutif (flexibilité mentale, planification, conceptualisation, persévération, comportement), une altération des fonctions instrumentales (apraxie, troubles visuo-spatiaux, troubles du langage), une désorientation temporo-spatiale et une perte d'autonomie.

On distingue classiquement les patients atteints de MA en fonction de l'âge de début de la maladie : MA à début précoce (avant 65 ans) versus tardif (après 65 ans), leurs caractéristiques pathologiques étant différentes. Le diagnostic se fait la plupart du temps aux stades tardifs de la maladie.

B) Sur le plan histopathologique

Sur le plan histopathologique, la MA est caractérisée par la combinaison – de dépôts de dégénérescences neurofibrillaires (accumulation de protéine Tau phosphorylée) et de plaques amyloïdes (dépôt de peptide Beta amyloïde), – une perte synaptique ou neuronale, – une angiopathie amyloïde cérébrale, - une réaction inflammatoire spontanée en périphérie des plaques amyloïdes.

Les dégénérescences neurofibrillaires progressent selon un schéma topographique déterminé : initialement elles sont présentes dans les aires entorhinale et trans-entorhinale (gyrus para-hippocampique), puis touchent l'hippocampe, puis l'isocortex (les aires associatives, puis les aires sensorielles primaires). Brack et Brack ont défini 6 stades de sévérité de la MA à partir de cette topographie : le stade entorhinal (stade I et II) avec dépôt limité des dégénérescences au niveau transentorhinal, le stade limbique (stade III et IV) dans le cortex transentorhinal et le cortex entorhinal, le stade isocortical (stade V et VI) avec une atteinte de toutes les aires associatives de l'isocortex [3].

Les plaques amyloïdes, elles, commencent dans le neocortex, puis progressent vers l'hippocampe, puis les noyaux gris centraux, le tronc cérébral et le cervelet [4]. L'évolution des symptômes cliniques est corrélée au schéma de progression des dégénérescences neurofibrillaires [5]. Il n'y a pas de corrélation entre l'évolution clinique et la sévérité des plaques amyloïdes.

C) Critères diagnostiques et stades d'évolution

Les critères diagnostiques, proposés pour la première fois en 1984 par les groupes du National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) et Alzheimer's Disease and Related Disorders association (ADRDA), et encore très largement utilisés en routine clinique, ont été révisés en 2011, devant les avancées des connaissances cliniques et physiopathologiques de la maladie, à la demande la National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIAA). Le groupe de travail [6] a ainsi proposé de distinguer : 1) une MA préclinique

(diagnostic utilisé en recherche clinique) avec une pathologie amyloïde chez un sujet asymptomatique, sans déficit cognitif [7] ; 2) un stade MCI-A (Mild Cognitive Impairment causé par la MA) avec une amnésie, des biomarqueurs positifs et une autonomie préservée ; 3) un stade de démence causée par la MA avec une démence phénotypique de MA (clinique probable ou possible, avec ou sans processus physiopathologique) ; 4) des formes à prédominance corticale avec des biomarqueurs biologiques de MA positifs et un respect relatif de la mémoire épisodique : Atrophie Corticale Postérieure, Aphasie Primaire Progressive, variant de Dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT).

Une démence liée à la MA probable est définie par l'association des critères suivants [8] : A) une démence, caractérisée par un déclin par rapport au niveau antérieur de performance dans les capacités fonctionnelles au travail ou dans les activités de la vie quotidienne, non expliquée par une pathologie psychiatrique sous-jacente, avec une plainte cognitive et une altération des tests cognitifs objective, touchant au moins deux domaines cognitifs (mémoire, fonctions exécutives, capacités visuo-spatiales, langage, modification de la personnalité ou du comportement) ; B) un début insidieux (progressif sur des mois ou années) ; C) une dégradation cognitive claire ; D) un déficit cognitif initial ou prédominant parmi les suivants : amnésie antérograde, langage (manque du mot), visuo-spatial, fonction exécutive, E) une absence de maladie cérébro-vasculaire importante, absence de critère de démence à corps de Lewy, de critère du variant comportemental de DLFT, de démence sémantique ou d'Aphasie Primaire Progressive non fluente agrammatique ou d'une autre pathologie neurologique qui pourraient avoir des effets sur la cognition.

Le Mild Cognitive Impairment (MCI) est défini par un changement rapporté dans la cognition par rapport au niveau antérieur du patient, associé à un déficit objectif dans un ou plusieurs domaines cognitifs (mémoire, fonctions exécutives, attention, langage, capacités visuo-spatiales), associés à une indépendance fonctionnelle préservée dans les actes de la vie quotidienne et sociale. Le MCI est considéré comme dû à une MA après prise en compte des biomarqueurs : haute probabilité de MCI dû à MA en cas de positivité à la fois des biomarqueurs de dépôt amyloïde et

de dégénérescence neuronale ; probabilité intermédiaire en cas de positivité d'un des deux biomarqueurs en absence du dosage de l'autre [9].

En 2014, Dubois et al simplifient et précisent les critères diagnostiques de MA avec un algorithme utilisable à tous les stades de la maladie : un phénotype clinique spécifique, comportant un syndrome amnésique hippocampique qui peut être associé à des changements cognitifs ou comportementaux, associé à un marqueur pathologique de MA in vivo. Les marqueurs topographiques structuraux ou métaboliques sont exclus de ces critères car considérés comme des marqueurs de l'évolution de la maladie plus que de la pathologie elle-même [10].

Ainsi, précédemment, le diagnostic de MA se faisait par l'étude du profil neuropsychologique et une imagerie cérébrale (pour éliminer les diagnostics différentiels). Les nouveaux critères diagnostiques [8] [10] ont intégrés les biomarqueurs pour pondérer la probabilité diagnostique de la MA.

II- Les biomarqueurs dans la maladie d'Alzheimer

A) Qu'est-ce qu'un biomarqueur ?

Un biomarqueur est une caractéristique mesurée objectivement comme un indicateur d'un processus pathologique qui peut être utilisé pour le dépistage, la confirmation diagnostique, la surveillance de la progression d'une maladie ou de la réponse à un traitement. Sa valeur dépend de l'utilisation qui lui est attribuée et du contexte d'utilisation (population, individuelle) [11].

B) Le concept de biomarqueur appliqué à la MA

Le biomarqueur idéal pour la MA doit détecter une caractéristique neuropathologique fondamentale et être validée sur des cas confirmés en neuropathologie, sur au moins deux études indépendantes. Il doit avoir une sensibilité >80% pour détecter la MA précocement et une spécificité >80% pour la distinguer des autres démences. Il doit être fiable, reproductible, non invasif, simple à effectuer, peu coûteux [12].

C) Les biomarqueurs dans le liquide cébrospinal (LCS)

Les biomarqueurs dosés en routine dans le LCS sont le peptide amyloïde beta-42 (A β 42), les protéines Tau et Tau phosphorylée [13].

Le profil caractéristique de MA pour les biomarqueurs dans le LCS retrouve une diminution du peptide A β 42, une augmentation des protéines Tau et Tau phosphorylée.

1) Peptide A β 42

Le peptide A β 42 est le produit du clivage de la Protéine Precursor Amyloïde, qui est une protéine transmembranaire neuronale, par une β -sécrétase puis une γ -sécrétase.

D'après l'étude de Hulstaert et al, le peptide A β 42 a, pour une concentration seuil de 500pg/ml, une sensibilité de 85% et une spécificité de 55%, pour différencier les patients atteints de MA versus les sujets sains [14]. De même une synthèse de 13 études retrouve une sensibilité moyenne de 86% et une spécificité de 90%, pour distinguer des patients MA versus des sujets sains [15].

Cependant, la protéine A β 42 peut également être diminuée dans d'autres pathologies comme la démence à corps de Lewy, la DLFT, l'atrophie multi-systématisée, la maladie de Creutzfeld Jacob, la sclérose latérale amyotrophique [13] [15] [16] [17]. Ainsi, une diminution isolée de l'A β 42 n'est pas spécifique.

Pour améliorer la performance diagnostique de ce marqueur, Hansson et al ont montré la supériorité de l'utilisation d'un ratio A β 42/A β 40 pour détecter les MA incidente chez une population de MCI [18].

2) Protéines Tau totale et phosphorylée

La protéine Tau est une protéine intracellulaire, impliquée dans la polymérisation et la stabilisation des microtubules du transport axonal. Elle se localise au niveau de l'axone des neurones.

D'après l'étude de Hulstaert et al, la protéine Tau a, pour un seuil de 450pg/ml, une sensibilité de 85% et une spécificité de 65%, pour différencier les patients atteints de MA versus les sujets sains [14]. Dans une synthèse de 36 études, Blennow et al retrouve une sensibilité moyenne de 81% et spécificité de 90% pour le diagnostic de MA versus sujets sains [15]. La concentration physiologique de Tau augmente avec l'âge, ce qui nécessite une adaptation des valeurs pathologiques avec l'âge [13].

La protéine Tau est phosphorylée sur différents sites, le plus souvent dosé étant le Thr181. Dans sa forme phosphorylée, Tau se dissocie des microtubules et se polymérise en filaments insolubles [19]. Sa sensibilité est de 77,6% et sa spécificité

de 87,9% pour différencier les sujets atteints d'une MA versus les sujets témoins [20].

Les protéines Tau totale (T-Tau) et Tau phosphorylée (P-Tau) ne reflètent pas les mêmes processus pathologiques dans le cerveau [21]. La protéine T-Tau est le reflet d'un processus de dégénérescence et de mort neuronale. Elle peut être augmentée dans les pathologies neurologiques comme les accidents vasculaires cérébraux ou la maladie de Creutzfeldt Jacob, où cette dégénérescence neuronale est extensive et rapide. La protéine P-Tau, elle, n'est pas augmentée après un accident vasculaire cérébral. Ce n'est pas un marqueur de dégénérescence neuronale, mais plutôt le reflet de la formation des dégénérescences neurofibrillaires [21]. Le taux de protéine P-Tau est le marqueur le plus spécifique de MA [20] [22] [15].

3) Combinaison des biomarqueurs du LCS

L'étude simultanée des 3 dosages améliore la sensibilité et la spécificité du diagnostic de MA par rapport à l'étude de chacun séparément [14]. Pour cela Hulstaert et al ont proposé une ligne de discrimination selon l'équation : $A\beta_{42} = 240 + 1,18 * \text{Tau}$. L'Innotest Amyloid Tau Index (IATI) qui en dérive, est le rapport de l' $A\beta_{42}$ mesurée sur l' $A\beta_{42}$ calculée selon cette formule.

Un sujet dont les valeurs des taux de $A\beta_{42}$ et de protéine T-Tau sont normales, a un IATI >1. Pour diagnostiquer une MA par rapport à une autre pathologie neurodégénérative, un IATI < 0,8 a une sensibilité de 95% et un IATI > 1,2 permet d'éliminer une MA avec une spécificité de 95% [23].

D'autre part, plusieurs études ont montré l'intérêt de l'utilisation de ratio combinant $A\beta_{42}$ et Tau totale ou phosphorylée ($A\beta_{42}/\text{T-Tau}$, $\text{T-Tau}/A\beta_{42}$, $A\beta_{42}/\text{P-Tau}$, $\text{P-Tau}/A\beta_{42}$) pour améliorer la performance diagnostique de ces biomarqueurs [19] [24]. Le ratio $A\beta_{42}/\text{P-Tau}$ permet de discriminer une MA d'une démence vasculaire avec une sensibilité et une spécificité supérieure ou égale à 85% [25] [26] [27]. Le ratio $\text{T-Tau}/A\beta_{42}$ permet de prédire le risque de démence chez des sujets MCI [28]

[29] [30]. Le ratio P-Tau/A β 42 aurait la meilleure sensibilité et spécificité pour prédire une MA [24] [31].

Enfin, la combinaison des biomarqueurs du LCS permet de prédire l'évolution de la maladie. Il a ainsi été démontré que les patients présentant un faible niveau de A β 42 associé à un niveau élevé de T-Tau et de P-Tau avaient une évolution plus rapide et une plus mauvaise réponse au traitement que les autres patients [32].

D) Biomarqueurs d'imagerie de neurodégénérescence

1) La Tomographie par Emission de Position (TEP) au ¹⁸Fluorodeoxyglucose (¹⁸FDG)

a) Généralités et technique

La TEP-¹⁸FDG est un outil de médecine nucléaire, utilisé depuis les années 1980, qui mesure la consommation de glucose par les neurones corticaux. Il est le reflet du métabolisme cérébral et un indicateur de dysfonction synaptique.

Il existe différentes méthodes pour analyser les images obtenues dans les études : comparaison statistique basée sur les voxels des images de patient par rapport à des images de sujets contrôles sains, analyse semi-quantitative des données TEP-¹⁸FDG sur des régions d'intérêt prédéfinies manuellement ou automatiquement [33].

b) Pattern caractéristique

La MA est caractérisée typiquement par un hypométabolisme du cortex associatif temporal et pariétal, en particulier dans le cingulum postérieur ; les aires préfrontales sont aussi atteintes au stade modéré [34] [35]. Le cervelet, le striatum, les ganglions de la base, le cingulum antérieur, le cortex visuel primaire et le cortex sensori-moteur restent préservés [35] [36].

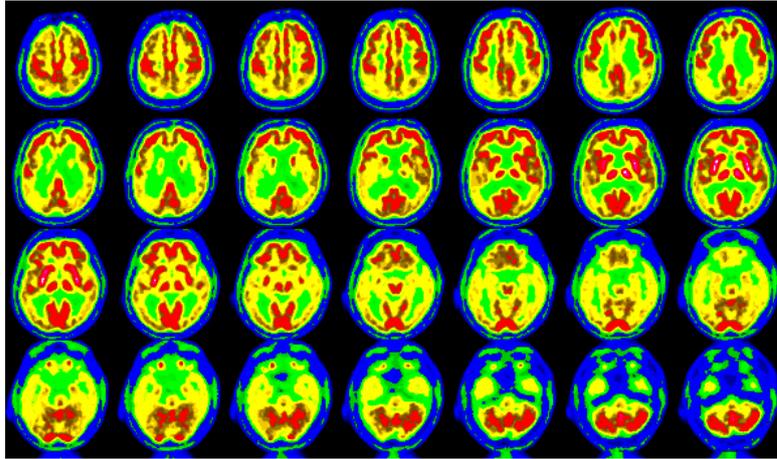


Figure 1 : hypométabolisme cortical diffus en TEP-¹⁸FDG, dans le cadre d'une pathologie neurodégénérative de type MA

c) Impact diagnostique

C'est un outil de grandes sensibilité et spécificité pour un diagnostic précoce et précis de la MA. Le pattern hypométabolique en ¹⁸FDG est bien corrélé avec le diagnostic histopathologique de MA [37] [38] [39]. Il permet de différencier les patients atteints de MA par rapport aux sujets sains avec une sensibilité de 94% (IC₉₅ : 89-99%) et une spécificité de 73% (IC₉₅ : 60-87%), dans une large étude avec confirmation autopsique [40].

La TEP-¹⁸FDG est ainsi utilisée pour distinguer les patients MA des sujets contrôles cognitivement sains, avec de bonnes sensibilité et spécificité [35] [41] [42], comme le corrobore la méta-analyse de Frisoni et al avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 84% [43]. La TEP-¹⁸FDG permet également de faire la différence entre une MA et d'autres pathologies neurodégénératives comme la DLFT [44] [40], la démence à Corps de Lewy [40] [41] [38], et les démences neurovasculaires [35].

Cet examen a un intérêt plus précisément au stade de MCI. L'hypométabolisme du cortex cingulaire postérieur permet de distinguer les sujets MCI, des sujets sains [33]. Les hypométabolismes temporo-pariétal [36], entorhinal et cingulaire postérieur prédisent un haut risque de progression de MCI vers MA avec une précision de 80 à 84% [16] [45] [34] [35] [46] [47]. De plus, la méta-analyse de Yuan et al retrouve une sensibilité de 89% et une spécificité de 85% pour la conversion en MA chez des

sujets au stade MCI [48]. Enfin, le taux de réduction du métabolisme du glucose en TEP est plus important chez les MCI qui convertissent en MA que chez ceux qui ne déclinent pas [35].

D'autre part, chez des patients âgés ayant une plainte mnésique, le métabolisme du glucose est réduit par rapport à des sujets âgés sans plainte mnésique [35]. De plus, l'hypométabolisme au ^{18}F FDG permet de prédire la progression de sujets cognitivement sains vers un MCI [49].

Enfin, l'hypométabolisme en TEP- ^{18}F FDG est corrélé avec la progression clinique de la MA [35] [37].

d) Validation de la TEP- ^{18}F FDG en pratique courante

Les conclusions d'une méta-analyse Cochrane [50] n'étaient pas en faveur de l'utilisation de la TEP- ^{18}F FDG en routine du fait d'une trop grande hétérogénéité des analyses et donc d'une difficulté de définir des seuils de sensibilité et spécificité dans la méta-analyse. Mais cette étude était basée sur une littérature antérieure à 2013. La revue de la littérature de Morbelli et al se pose en faveur de l'utilisation de la TEP- ^{18}F FDG en s'appuyant sur la démonstration de l'augmentation de la précision diagnostique lors de l'utilisation de la TEP- ^{18}F FDG, dans la littérature plus récente [51].

De façon intéressante, une étude récente s'est proposée d'évaluer les capacités de la TEP- ^{18}F FDG pour identifier une MA au stade MCI, selon des critères adaptés de l'évaluation des biomarqueurs oncologiques sur 5 phases, à partir d'une revue systématique des données de la littérature sur la TEP- ^{18}F FDG [52]. Dans cette étude, la TEP- ^{18}F FDG a atteint les objectifs des 3 premières phases (rationnel du biomarqueur sur les études précliniques, capacité du biomarqueur à discriminer les patients des contrôles et évaluation des facteurs confondants et capacité du biomarqueur à détecter la maladie aux stades précoces, MCI).

2) L'imagerie par résonance magnétique (IRM) structurale

a) Généralités et technique

L'IRM, utilisée en pratique courante avec un aimant 1.5T ou 3T, permet d'obtenir des images en haute résolution avec un bon contraste tissulaire et une résolution spatiale millimétrique.

Plusieurs techniques sont disponibles pour évaluer différentes régions d'intérêt : échelle visuelle, par exemple la stadification de l'atrophie hippocampique par les stades de Scheltens [53], la volumétrie manuelle sur régions d'intérêt, technique automatisée avec extraction de volume, mesure d'épaisseur corticale, morphométrie en cerveau entier [54], analyse basée sur les voxels.

Utilisée en séquence anatomique pondérée en T1, l'IRM met en évidence une atrophie de la substance grise, qui est corrélée à la neurodégénérescence histologique [55]. Ainsi l'atrophie évolue avec la progression de la maladie selon les stades de Braak [3] [38] [10].

b) Pattern caractéristique

Le pattern IRM représentatif de la MA est une atrophie hippocampique et temporale médiale [56] [34].

c) Impact diagnostique

Une étude avec confirmation autopsique a montré que l'atrophie du lobe temporal médial en IRM a une grande précision pour le diagnostic de la MA par rapport à d'autres démences comme la démence à Corps de Lewy et la démence vasculaire, avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 94% [57].

Au stade MCI, l'atrophie du lobe temporal latéral et médial et du cortex pariétal sont des facteurs prédictifs de conversion vers la démence Alzheimer [58] [56].

L'atrophie hippocampique au stade MCI est également un marqueur prédictif de la progression vers la MA, avec une précision de 80% [34] [56].

Une méta-analyse a estimé que l'atrophie du lobe médio-temporal en IRM avait une sensibilité de 73% et une spécificité de 81% pour prédire la conversion vers la démence chez des patients MCI amnésiques [48].

Par ailleurs, l'IRM est utile dans le suivi de la maladie. En effet, les patients présentant une MA ont une perte de volume hippocampique accélérée (de 3 à 7 % par an) par rapport aux sujets âgés sains (avec une perte maximale de 0,9% par an) [33]. De même, le taux d'atrophie en cerveau entier est estimé à 1,4 à 2,2% par an chez les patients MA versus 0,7% par an chez les sujets âgés cognitivement sains [55].

3) Relation entre hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG et atrophie en IRM

L'étude de Chetelat et al met en évidence une hétérogénéité topographique entre atrophie et hypométabolisme ; elle retrouve des régions de chevauchement entre atrophie et hypométabolisme (au niveau de la région hippocampique, du gyrus cingulaire, des ganglions de la base, du néocortex temporal, de l'insula, des aires orbito-frontale et frontale moyenne), mais aussi des régions montrant un hypométabolisme plus marqué que l'atrophie, comme dans le précunéus, le cortex cingulaire postérieur, le cortex pariétal inférieur, le gyrus angulaire, le cortex temporal inférieur, le cortex para-hippocampique, le gyrus fusiforme. Ainsi ces deux biomarqueurs ne sont pas superposables. Les auteurs font l'hypothèse d'un processus physiopathologique sous-jacent commun ou d'une relation causale entre les deux et expliquent ces différences par une perte de compensation fonctionnelle, ou une possible mise en jeu de facteurs additionnels hypométabolisants tels qu'une dysconnexion liée au dépôt amyloïde [59].

Plusieurs études ont montré que l'altération du métabolisme en TEP-¹⁸FDG a une meilleure performance diagnostique que l'IRM pour discriminer les patients présentant une MA des sujets contrôles sains, notamment chez les sujets à début précoce [60] [61].

De plus, au stade MCI, les mesures d'hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG ont une meilleure précision pour la conversion en MA que le volume en IRM, au niveau de

régions spécifiques [62], ce qui est confirmé un peu plus tard par une méta-analyse [48].

D'autres ont montré un hypométabolisme significatif sur des régions d'intérêt (région pariétale inférieure gauche, pariétale médiale) en analyse basée sur les voxels, chez des sujets âgés cognitivement sains avec marqueur amyloïde positif par rapport à des sujets âgés cognitivement sains avec marqueur amyloïde négatif, alors qu'aucune différence n'existait en termes d'atrophie [63], ce qui suggère que la TEP permettrait un diagnostic à un stade plus précoce.

Par ailleurs, d'autres études ont montré que la combinaison des données TEP-¹⁸FDG et IRM, basée sur une classification multimodale de régions d'intérêt ou sur une analyse ROC statistique, était supérieure à l'approche unimodale pour différencier les sujets atteints d'une MA, des sujets témoins [44] [61], mais aussi d'autres pathologies neurodégénératives comme la DLFT [44].

E) Biomarqueurs d'imagerie neuropathologiques

Ces biomarqueurs ont pour but de cibler le processus physiopathologique et permettre ainsi un diagnostic plus précoce. Deux processus pathologiques interviennent dans la MA : une amyloïdopathie et une tauopathie.

1) TEP-Amyloïde

a) Généralités et radio-ligands

La TEP-amyloïde est une imagerie moléculaire des plaques β amyloïdes dans le tissu cérébral. Les études montrent une grande fixation des traceurs amyloïdes chez les patients MA par rapport aux sujets contrôles, au niveau de régions cérébrales connues pour présenter un dépôt amyloïde [64] [56]. Il existe une corrélation directe entre la rétention du traceur amyloïde et la charge amyloïde cérébrale post mortem [38] [65].

Les principaux traceurs étudiés sont [16] [66]:

- [¹¹C] PITTSBURGH COMPOUND B (¹¹C-PiB) : est un radiotracer dérivé de la Thioflavin-T (benzothiazole) marqué au carbone 11, qui passe la barrière hémato-encéphalique du fait de ses caractéristiques lipophile et qui se fixe avec une forte affinité sur les dépôts de plaques β amyloïdes [64].
- [¹⁸F] FLORBETAPIR (18F-AV-45, Amyvid®) : est un dérivé des stilbènes, marqué au fluor 18 qui marque les plaques amyloïdes [67] [68] [69].
- [¹⁸F] FLORBETABEN (18F-BAY 94-9172, Neuraceq®) : est un dérivé des stilbènes marqué au fluor 18, qui fixe les plaques amyloïdes [70] [71].
- [18F] FLUTEMETAMOL (3'F-PiB ou GE-067, Vizamyl®) : est un benzothiazole, qui est structuré comme le PiB en dehors d'un atome fluorine à la place d'un atome carbone [72].
- 18F-AZD4694 : est un benzofurane, qui est caractérisé par une cinétique rapide de fixation, une haute affinité pour les fibrilles β amyloïdes et une très faible fixation dans la substance blanche [73].

L'examen se déroule de la façon suivante : un radiotracer qui conduit un ligand ciblant les agrégations d'amyloïde est injecté, puis 30 à 50 min après l'injection, un scanner TEP est utilisé pour acquérir des images cérébrales afin de localiser l'accumulation anormale des plaques [66] [64].

L'utilisation de cette technique est limitée du fait de la demi vie très courte du radiotracer PiB (20min), qui nécessite donc la présence d'un cyclotron sur site. Les traceurs marqués au ¹⁸F ont une demi vie plus longue (110min) ce qui rend leur utilisation plus accessible.

b) Pattern spécifique de fixation

La fixation du traceur au niveau de la substance blanche est normale, elle est le reflet de la liposolubilité du traceur. La fixation corticale est anormale.

Le pattern spécifique de la MA est une fixation du traceur au niveau des régions corticales frontales, pariétales, temporales, occipitales et striatum, précunéus et cingulaire postérieur [64] [68].

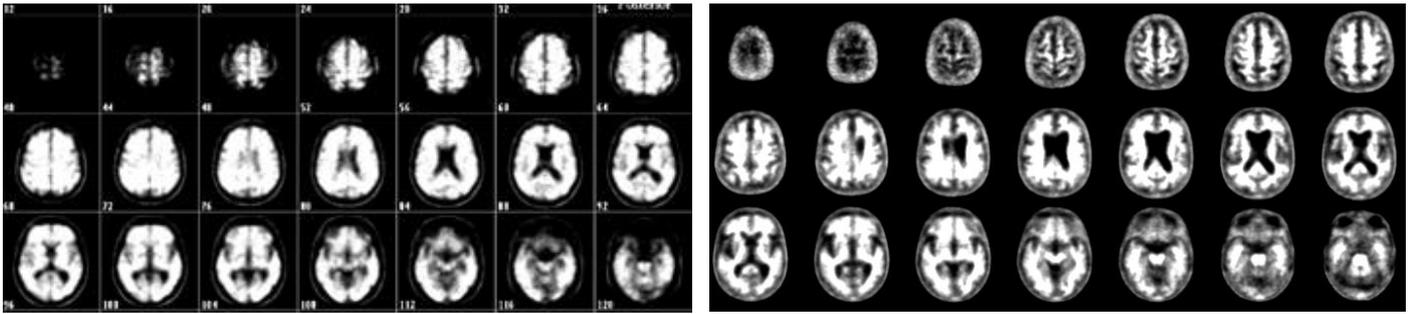


Figure 2 : Imagerie TEP-Amyloïde au 18F-Florbetaben
 A gauche : TEP-Amyloïde positive ; à droite : TEP-Amyloïde négative

La rétention au niveau des régions connues pour avoir un faible dépôt amyloïde, à savoir le cervelet et la substance blanche, est la même chez les patients MA que chez les sujets contrôles sains [64].

c) Impact diagnostique des différents traceurs

Dans une revue de la littérature, 96% des patients ayant un diagnostic de MA avaient une TEP-amyloïde positive [38] avec l'hypothèse que les patients négatifs avaient été faussement diagnostiqués MA. Cela est supporté par la mise en évidence qu'environ 10 à 20% des patients se présentant avec un diagnostic clinique de MA sont PiB négatif, confirmé par le résultat histopathologique post mortem [29].

Une TEP-amyloïde négative chez un patient dément permet d'exclure une MA avec une haute probabilité [36].

Le PiB est le radiotracer le plus étudié et le plus validé. Les études montrent une fixation corticale chez les patients MA, qui est corrélée avec le peptide A β 42 dans le LCS [74].

Malgré quelques différences de caractéristiques, le traceur ^{11}C -PiB et les traceurs marqués au ^{18}F ont une efficacité comparable pour marquer la fixation du peptide amyloïde au niveau cérébral [75] [72] [19]. La méta-analyse récente de Morris et al, incluant les traceurs amyloïdes fluorés, retrouve une sensibilité de 89 à 97% et une spécificité de 63 à 93% pour la détection de plaques amyloïdes, sans différence entre les traceurs [76].

L'étude de Wong et al 2010 démontre la capacité du FLORBETAPIR pour discriminer les patients MA et les sujets contrôles sains, avec une plus grande rétention du traceur chez les MA au niveau des régions cibles corticales, notamment le précunéus [67]. Plus tard, dans une étude de phase 3 multicentrique, la TEP au 18F-FLORBETAPIR a montré une grande corrélation avec la distribution du peptide β amyloïde post mortem, avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 100% pour détecter la présence de plaque amyloïde cérébrale modérée à fréquente [69].

Le FLORBETABEN a une distribution corticale identique à celle du PiB, mais avec un degré de fixation légèrement moins fort. Il a également montré une grande sensibilité pour la révélation de la MA avec des résultats comparables à ceux du PiB [70]. Un essai de phase 2 retrouve pour le FLORBETABEN une sensibilité de 80% et une spécificité de 91% pour discriminer les patients avec MA des sujets contrôles sains. Le taux de rétention était plus élevé dans les régions de substance grise corticale chez les patients MA comparés aux témoins, avec une différence plus marquée au niveau cingulaire postérieur [71].

Dans un essai de phase 2, le FLUTEMETAMOL montrait une sensibilité de 93% et une spécificité de 96% pour différencier les patients MA des sujets contrôles sains [72]. Des chiffres du même ordre sont retrouvés plus tard pour la détection de plaque amyloïde cérébrale modérée à fréquente, dans une étude avec confirmation histopathologique [65].

Chez les MCI, le taux de rétention amyloïde est intermédiaire entre celui des MA et celui des témoins [77]. La détection d'une accumulation amyloïde significative en TEP chez un sujet au stade MCI permet de prédire un haut risque d'évolution vers la MA [77] [36]. En effet, la rétention au PiB chez les patients MCI qui convertissent en MA est plus haute que celle chez les non convertisseurs, avec notamment une rétention plus importante au niveau du cingulum postérieur [77]. Dans une autre étude, 55% des sujets MCI avec PIB positif progressent vers la démence à 2 ans, versus 10% des sujets MCI avec PIB négatif [19].

Par ailleurs, la TEP-amyloïde serait plus sensible que le dosage d'A β dans le LCS pour identifier les MCI qui vont convertir [78].

LA TEP amyloïde est spécifique de la pathologie amyloïde, notamment elle est négative en cas d'alpha-synucléinopathie pure ou de tauopathie pure [38]. Il n'y a pas de rétention amyloïde dans la DLFT, la démence parkinsonienne ou la maladie de Creutzfeldt-Jacob [16] [70].

D'autre part, la TEP-amyloïde a une utilité dans le diagnostic des formes atypiques de MA, atrophie corticale postérieure et aphasia primaire progressive [36] [79].

Pour finir, il est important de noter que l'âge est le principal facteur de risque de positivité de la TEP-amyloïde, en l'absence de démence. Entre 25 et 30% des patients adultes cognitivement normaux ont une positivité amyloïde en TEP [38] [80]. La détection de la charge amyloïde précède de 20-30 ans le début de la démence dans une méta-analyse [81] [36]. Chez les sujets cognitivement sains, la prévalence de la positivité au ^{11}C -PiB augmente de 6% à l'âge de 50-59 ans, à 50% chez les sujets de plus de 80 ans [72].

d) Utilisation en pratique de recherche

Les indications proposées par la Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging pour une utilisation appropriée de la TEP-amyloïde étaient : les patients avec MCI non expliqué et persistant, les patients présentant une MA possible avec présentation clinique atypique ou une évolution atypique, les patients présentant une démence progressive de début précoce [38].

Les trois radiotraceurs ont reçu les autorisations de mise sur le marché par les agences de médecine américaine et européenne. Cependant, la commission de la transparence ayant estimé que ces marqueurs n'avaient pas de place dans la stratégie diagnostique de la MA, ces molécules ne sont pas utilisables en routine clinique en France.

2) TEP-Tau

a) Généralités et radio-ligands

Le développement, l'évaluation et la validation des traceurs de la TEP-Tau ne sont pas simples, du fait des caractéristiques et de l'agrégation de la protéine Tau [82]. La protéine Tau étant intracellulaire, le traceur qui la fixe doit pouvoir traverser la barrière hémato encéphalique, puis la barrière de la membrane cellulaire. D'autre part, il existe plusieurs isoformes de Tau dont chacune peut prendre plusieurs conformations différentes, associées à différentes distributions régionales. Ainsi, le polymorphisme conformationnel de l'agrégation de Tau peut affecter la fixation du traceur [83].

Différents traceurs de Tau ont été développés récemment dans les études en recherche humaine [83] [84] :

- ^{18}F -AV-1451 (T807, FLORTAUCIPIR®) : est un dérivé des benzimidazole-pyrimidines, qui présente une haute sélectivité pour Tau. C'est le traceur qui a été le plus étudié. Sa topographie de rétention corticale est identique à celle connue de la distribution neuropathologique de Tau dans la MA, mais concerne également des régions non connues pour stocker la protéine Tau à la fois chez les patients MA et chez les sujets contrôles (ganglions de la base, tronc cérébral antérieur, sinus veineux, plexus choroïde), ce qui complique la lecture visuelle de l'examen [83].
- Les composés THK : dérivent des quinoline et benzimidazole. Le premier développé est le ^{18}F -THK523 qui présente une forte rétention néocorticale chez les sujets MA par rapport aux contrôles, mais aussi une forte fixation à la substance blanche. Par la suite, d'autres ont été développés, ^{18}F -THK-5105, ^{18}F -THK5117, ^{18}F -THK5351, avec une plus forte affinité pour les agrégats de Tau liés à la MA par rapport à des sujets contrôles, mais aussi une fixation « hors cible » (striatum, tronc cérébral, substance blanche cérébelleuse) pour les ^{18}F -THK-5105 et ^{18}F -THK-5117. Le ^{18}F -THK-5351 a un meilleur profil pharmacocinétique et une moindre affinité pour la substance blanche [83] [84].
- ^{11}C -PBB3 : est un dérivé de phenyl/pyridinyl-butadienyl-benzothiazole/benzothiazolium, dérivé de la même famille que le traceur amyloïde PiB. Il a une forte affinité pour les agrégats Tau, pas d'affinité pour l'amyloïde, avec une fixation

minime dans la substance blanche, cependant il présente une fixation aspécifique au niveau des sinus veineux [84] [85].

b) Pattern spécifique de fixation

Dans la MA, la rétention du traceur débute au niveau du cortex transentorhinal, puis s'étend au lobe temporal inférieur et médial, puis aux régions frontales et pariétales et cingulaire postérieure, avec l'aggravation de la maladie [84].

La topographie de rétention du radiotracer Tau correspond aux stades pathologiques de dépôt de dégénérescence neurofibrillaire attendus selon les stades neuropathologiques de Braak [84] [85] [86].

Ainsi, chez les MCI, la TEP-Tau retrouve une fixation corticale au niveau des régions entorhinale et para-hippocampique par rapport aux sujets sains [29]. Chez les patients MA plus avancés, on observe une rétention du ligand au niveau des cortex temporal, pariétal, cingulaire postérieur, frontal et notamment de façon plus importante au niveau temporal mésial, en comparaison aux sujets contrôles sains [87].

c) Impact diagnostique de ce nouveau biomarqueur

La mesure de la rétention Tau en cerveau entier permet de détecter la pathologie Tau liée à la MA avec une haute spécificité [86]. Les mesures dans des régions plus susceptibles pour la MA, ont une plus grande sensibilité pour un diagnostic plus précoce [86]. Le gyrus temporal inférieur semble être la meilleure région pour différencier les patients MA des sujets cognitivement sains [85].

D'autre part, les traceurs ^{11}C -PBB3, ^{18}F -THK-523 et ^{18}F -AV-1451 ont une forte spécificité de rétention pour les conformations de Tau associées à la MA comparée aux autres tauopathies non MA [29] [84] [83].

Enfin, certaines études ont montré une association locale entre le pattern de rétention Tau et l'hypométabolisme en ^{18}F FDG, chez des patients présentant un variant de MA [85], et une association locale également avec l'atrophie corticale [84]. Une rétention Tau plus importante au niveau du gyrus temporal inférieur est corrélée à un déficit cognitif [29] [86].

F) Classification des biomarqueurs de la MA

Actuellement, les biomarqueurs à disposition dans le diagnostic de MA peuvent être divisés en 3 catégories [88] :

- Les biomarqueurs du peptide A β (A) : diminution du taux de A β 42 dans le LCS, augmentation de rétention du traceur en imagerie TEP-amyloïde ;
- Les biomarqueurs Tau (T) : augmentation de la concentration de P-Tau dans le LCS, augmentation du signal du traceur en imagerie TEP-Tau ;
- Les biomarqueurs de Neurodégénérescence (N) : augmentation de la concentration de T-Tau dans le LCS, diminution de la fixation du ^{18}F FDG en TEP au niveau de la région temporo-pariétale, atrophie des lobes temporal et pariétal médial en IRM.

G) Modèles dynamiques des biomarqueurs

Selon le modèle dynamique des biomarqueurs de MA proposé par Jack et al [89], les anomalies des biomarqueurs apparaissent et évoluent selon un ordre temporel défini : d'abord le taux de A β 42 dans le LCR, puis la fixation à la TEP-amyloïde, puis la concentration de Tau dans le LCR, puis l'IRM et la TEP- ^{18}F FDG, puis l'apparition d'un déficit cognitif clinique (dont la vitesse d'évolution dépend du niveau de risque de MA). Ce modèle va dans le sens de l'hypothèse de la cascade amyloïde [90] où l'élévation du taux de la protéine beta amyloïde précède et cause l'hyperphosphorylation de la protéine Tau.

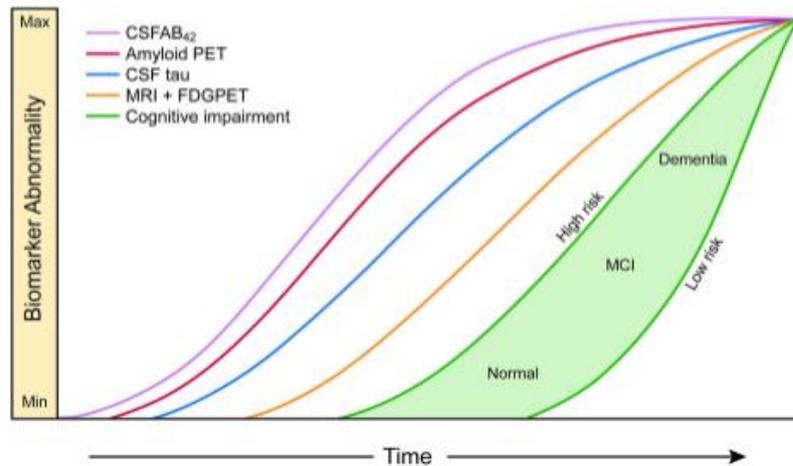


Figure 3 : Représentation révisée du modèle dynamique des biomarqueurs pathologiques de MA. Selon Jack et al, 2013, Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers [89].

Ce modèle a été remis en question ces dernières années avec l'individualisation chez des patients sans plainte cognitive d'un groupe dénommé SNAP (Suspected Non Alzheimer Pathway), caractérisé par une neurodégénérescence cérébrale caractérisée par un pattern de type Alzheimer en IRM et/ou en TEP-¹⁸FDG mais sans dépôt amyloïde en imagerie TEP. Cela suggère que des biomarqueurs de neurodégénérescence pourraient apparaître chez des sujets cognitivement normaux, indépendamment d'une amyloïdopathie initiale et que des mécanismes non amyloïdes pourraient jouer un rôle dans le développement d'une neurodégénérescence cérébrale, aboutissant à une démence clinique de type MA [91]. Ainsi deux voies peuvent conduire à une MA préclinique : le profil « neurodegeneration-first » aussi bien que le profil « amyloïde-first » [92]. Cela a également été montré à un stade tardif de la MA [93], mais sans pour autant réfuter formellement le rôle de l'amyloïde dans l'induction de la neurodégénérescence de type MA.

Les modèles multi-états combinant l'état de positivité des biomarqueurs amyloïde et de neurodégénérescence remettent également en question l'ordre temporel de l'apparition des biomarqueurs sans pouvoir complètement trancher entre le concept selon lequel l'amyloïde précède et induit la neurodégénérescence et celui où il existe une cause commune en amont des deux. En effet, une transition entre l'état amyloïde négative et neurodégénérescence positive vers l'état amyloïde positive et

neurodégénérescence positive est possible, cependant l'incidence de l'apparition d'une neurodégénérescence est plus élevée chez les sujets amyloïdes positifs que chez les négatifs [94]. Les hypothèses avancées dans ces études étaient que la neurodégénérescence pouvait être la réponse à une dysrégulation de la protéine A β précédant la formation des plaques, ou que la dégénérescence était le marqueur physiopathologique d'une autre pathologie neurodégénérative [93] [94].

Ainsi, la neurodégénérescence n'est pas univoque et peut être le reflet à la fois de processus Alzheimer dépendant et non Alzheimer dépendant [95]. Les biomarqueurs de neurodégénérescence ne sont donc peut-être pas totalement équivalents [96].

PARTIE 2 : TRAVAUX DE RECHERCHE
SUR LES BIOMARQUEURS DE NEURO-IMAGERIE
DE LA DEGENERESCENCE DANS LA MALADIE
D'ALZHEIMER

I- Présentation du contexte global

II- Etude des différentes contributions de l'atrophie corticale en IRM structurale et de l'hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG

III- Formation d'un index combinant IRM et TEP-¹⁸FDG

IV- *Imaging biomarkers of neurodegeneration in Alzheimer's disease: distinct contributions of cortical MRI atrophy and FDG-PET hypometabolism*

Version 1^{ère} soumission au Journal of Alzheimer's disease et sa traduction française

I- Présentation du contexte global

En France, plus de 200 000 nouveaux cas de démence de type MA ou de maladies apparentées sont diagnostiqués par an [1]. Les essais cliniques thérapeutiques se sont révélés décevants jusqu'à présent. Certains chercheurs ont fait l'hypothèse qu'il faudrait pouvoir utiliser les traitements à des stades plus précoces de la maladie et donc pour cela avoir des moyens de diagnostic précoce.

De plus, les biomarqueurs du processus physiopathologique de la maladie jouent un rôle important pour pondérer la probabilité diagnostique dans les nouveaux critères diagnostiques de la MA [8] [10]. Ainsi, il est nécessaire de développer de nouveaux biomarqueurs ou de considérer l'utilisation combinée de plusieurs outils diagnostiques déjà existants.

Les processus pathologiques appréhendés ne sont pas les mêmes pour les différents biomarqueurs utilisés dans la MA et donc l'utilisation de plusieurs biomarqueurs n'est pas redondante mais complémentaire [97].

Les biomarqueurs de neurodégénérescence comme la TEP-¹⁸FDG et l'IRM structurale sont utilisés depuis de nombreuses années en recherche clinique et actuellement en pratique courante. Ce sont des examens peu invasifs, dont les protocoles techniques sont maîtrisés. Cependant, la physiopathologie sous-jacente de ces biomarqueurs est mal connue.

Dans un 1^{er} temps nous présenterons une étude que nous avons effectuée afin de mieux appréhender la physiopathologie de deux biomarqueurs de neurodégénérescence (IRM structurale et TEP-¹⁸FDG) en évaluant la contribution de chacun dans les processus de dégénérescence dans la MA et qui a permis de souligner l'utilité de l'utilisation combinée de ces biomarqueurs. Dans 2^e temps, nous présenterons d'autres pistes de recherche étudiées pour former un index combinant les informations de l'IRM et de la TEP-¹⁸FDG.

II- Etude des différentes contributions de l'atrophie corticale en IRM structurale et de l'hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG

A) Présentation de l'étude

1) Objectif de l'étude

L'IRM structurale et la TEP-¹⁸FDG font partie des biomarqueurs de neurodégénérescence de la MA [88]. Dans la littérature ils sont utilisés indifféremment l'un ou l'autre pour témoigner du processus de neurodégénérescence de MA [10] [98] [99]. Cependant, certaines études ont suggéré que ces deux imageries n'étaient pas équivalentes entre elles en termes de sensibilité au diagnostic de MA [62] [100]. Notre hypothèse est que ces biomarqueurs seraient sous tendus par des mécanismes neurophysiopathologiques différents.

Cette étude avait pour objectif d'évaluer les contributions respectives de deux biomarqueurs de neuro-imagerie, l'IRM structurale et la TEP-¹⁸FDG, dans l'évaluation de la neurodégénérescence chez des patients atteints de démence de type MA, diagnostiquée sur la base de critères cliniques et des biomarqueurs du LCS.

2) Population étudiée

52 patients atteints de MA typique probable au stade de démence légère, selon les critères NIA-AA [8], ont été appariés en âge à 52 sujets cognitivement sains. Les patients et témoins avaient été inclus dans la cohorte marseillaise ADAge entre 2008 et 2014. Les patients étaient âgés de 45 à 85 ans au début de la maladie, étaient symptomatiques depuis 1 à 5 ans, étaient de langue maternelle française et avaient au moins 5 ans d'études. Ils n'avaient aucun antécédent neurologique, en particulier pas de lésions vasculaires importantes à l'IRM, ni de critères diagnostiques pour une autre pathologie neurodégénérative, ni d'affection générale grave.

3) Méthodologie

Patients et sujets témoins sains ont bénéficié d'une IRM cérébrale, d'une TEP-¹⁸FDG et d'une évaluation neuropsychologique. Les patients ont également bénéficié d'une ponction lombaire pour l'analyse des biomarqueurs de MA dans le LCS.

Nous avons réalisé des analyses individuelles des données d'imagerie TEP-¹⁸FDG et IRM. La comparaison de ces données a été réalisée en « cerveau entier » en utilisant le logiciel SPM12 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London, UK, fil.ion.ucl.ac.uk/spm). SPM est un logiciel statistique développé par Karl Friston pour les analyses statistiques de neuro-imagerie fonctionnelle en 1991. Plusieurs versions se sont succédées jusqu'à SPM12 en 2014. SPM permet l'analyse de séquences de données d'imagerie cérébrale selon une approche « voxel based ». Il est basé sur le principe du modèle linéaire généralisé (GLM) qui exprime le signal observé dans un voxel comme la combinaison linéaire de composantes attendues appelées variables explicatives. Une hypothèse statistique est testée dans chaque voxel de l'image, sans a priori localisateur, avec une correction par comparaisons multiples.

Les données brutes des imageries TEP-¹⁸FDG et IRM ont été prétraitées : conversion des images en NifTi, réorientation et normalisation spatiale dans l'espace MNI (Montreal Neurological Institut), lissage à 8mm full-width at half-maximum (FWHM) avec un filtre gaussien, pour obtenir in fine des images comparables entre elles avec une taille de voxel égale à 2x2x2mm.

Grâce à ces données, l'étendue de l'atrophie et de l'hypométabolisme, respectivement en IRM et en TEP-¹⁸FDG, de chaque patient, a été évaluée en nombre de voxels significativement altérés chez un patient en comparaison du groupe des témoins, selon le protocole suivant.

La première étape consistait à choisir le modèle statistique adapté aux données. Nous avons utilisé un two sample t-test. C'est un cas particulier de GLM, qui suppose Y1 et Y2 deux groupes indépendants de variables aléatoires, avec Y ayant des variables de distribution normale de moyenne μ et de variance σ^2 et qui évalue l'hypothèse nulle $\mu_1 = \mu_2$. Nous avons comparé les données des images de chaque patient (Y1) avec celles de l'ensemble des sujets témoins (Y2), avec l'âge comme

co-variable et l'utilisation d'un masque de substance grise pour sélectionner cette dernière.

La deuxième étape consistait en l'estimation des paramètres du modèle, de sorte que la variance de l'erreur résiduelle soit la plus petite possible.

Les résultats étaient analysés dans une troisième étape : après la définition d'un contraste T, nous avons choisi un seuil de 3,16 T-score, correspondant à un seuil p-value de 0.001 dans un travail précédent utilisant ces mêmes données dans des comparaisons de groupes [101].

Les résultats sont représentés sur 3 vues du cerveau (sagittale, coronale et axiale) sur lesquelles sont visualisées, en niveau de gris, les voxel significatifs à l'issue du test. N'apparaissent que les voxels pour lesquels la valeur T est supérieure à la valeur seuil haute, pour nous $T=3,16$ (figure 4). Nous nous intéressons aux agrégats de voxels (clusters) contenant au moins k voxels (avec $k=97$ pour les images TEP et $k=34$ pour les images IRM), et calculons la somme des voxels de ces clusters. Les voxels significatifs en TEP et IRM, calculés pour chaque patient, sont présentés à l'Annexe 1.

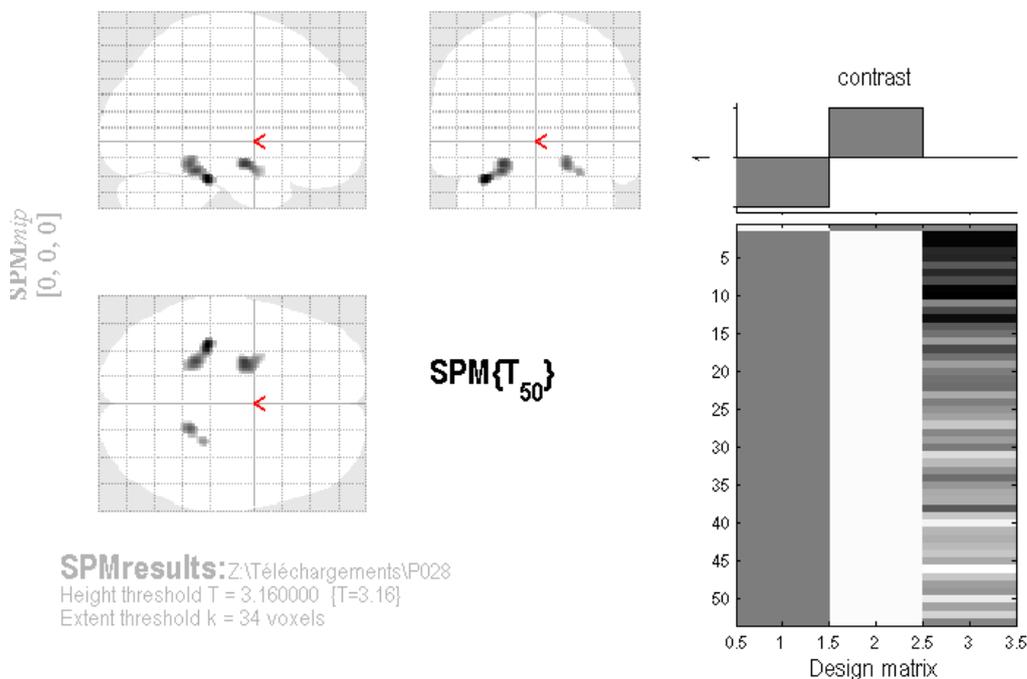


Figure 4 : Exemple de représentation des voxels significatifs à l'issue du T-test avec un seuil $T=3.16$, sur les données IRM d'un patient en comparaison avec le groupe de l'ensemble des sujets témoins ($k=34$ voxels).

L'étendue totale des voxels significatifs (en mm³) représente l'étendue de l'atrophie cérébrale corticale pour les données IRM et l'étendue de l'hypométabolisme cérébral pour les données TEP, chez les patients atteints de MA par rapport aux témoins.

Puis, les patients ont été séparés en deux groupes selon leur étendue d'atrophie : « atrophie limitée » et « atrophie étendue », la limite étant la valeur médiane d'atrophie, et parallèlement et indépendamment séparés en deux groupes selon leur étendue d'hypométabolisme : « hypométabolisme limité » et « hypométabolisme étendu », la limite étant la valeur médiane d'hypométabolisme. Puis ces caractéristiques ont été combinées pour former quatre groupes selon les profils d'imagerie des individus : groupe 1 (G1) : atrophie limitée et hypométabolisme limité ; groupe 2 (G2) : atrophie limitée et hypométabolisme étendu ; groupe 3 (G3) : atrophie étendue et hypométabolisme limité ; groupe 4 (G4) : atrophie étendue et hypométabolisme étendu.

Les caractéristiques démographiques, cognitives globales (MMSE) et les biomarqueurs du LCS ont été comparés entre les groupes de patients selon chaque dichotomie. Les résultats de ces comparaisons sont inclus dans l'article suivant. Les représentations graphiques de ces comparaisons sont reproduites aux annexes 2, 3 et 4.

Des analyses sur des évaluations neuropsychologiques spécifiques ont également été effectuées avec des tests spécifiques de la mémoire, des fonctions exécutives, des fonctions visuospatiales, du langage, des praxies. Elles n'ont pas été incluses dans l'article. Les résultats sont présentés en annexe 5.

B) Résumé des résultats et interprétation

Le score MMSE était significativement plus faible dans le groupe «hypométabolisme étendu » que dans le groupe « hypométabolisme limité » (respectivement 19,5/30 versus 23/30). Un IATI bas était associé à un hypométabolisme étendu ($p = 0,04$), or le IATI est corrélé avec le diagnostic de MA.

Ainsi, l'hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG serait corrélé à la sévérité clinique de la maladie, qui elle-même est associée à la neurodégénérescence induite par la pathologie Alzheimer. Cela suggère que chez les patients atteints de MA au stade de démence légère, l'hypométabolisme au ¹⁸FDG pourrait être un bon marqueur de la neurodégénérescence directement induite par les processus pathologiques de la MA.

Aucune différence significative concernant les valeurs des biomarqueurs du LCS, ni la gravité du déficit cognitif global, n'a été observée entre les deux groupes d'atrophie. Le volume total de substance grise cérébrale pourrait donc être influencé par d'autres facteurs que les processus pathologiques de MA. Dans notre étude, l'étendue de l'atrophie corticale semble dépendre du niveau d'études initiales. En effet, il y avait plus de patients avec un niveau d'études primaires dans le groupe « atrophie étendue », tandis qu'un niveau d'études supérieures était trouvé majoritairement dans le groupe « atrophie limitée » ($p = 0,005$). Cela suggère que chez les patients atteints de MA au stade de démence légère, l'atrophie corticale pourrait être également liée à des facteurs pré morbides tels que la réserve cérébrale et cognitive.

L'étude des profils combinés montrait que le groupe « atrophie étendue - hypométabolisme limité » était le groupe dans lequel les biomarqueurs du LCS étaient les moins pathologiques, avec une diminution du taux d'A β 42, une augmentation des taux de T-Tau et de P-Tau moins marquées et un IATI plus élevé.

Au total, chez les patients atteints de MA au stade de démence légère, l'étendue de l'atrophie corticale et l'étendue de l'hypométabolisme représenteraient des processus pathologiques distincts et ne seraient donc pas « interchangeables ». Une analyse combinée de l'atrophie corticale et de l'hypométabolisme cérébral pourrait être un meilleur marqueur de la neurodégénérescence, intégrant les effets des processus pathologiques spécifiques de la MA et les facteurs non liés à la pathologie de MA.

III- Recherche d'un biomarqueur combinant IRM et TEP-¹⁸FDG

1) Création d'un nouveau biomarqueur

Nous avons cherché à créer un nouvel indice combinant atrophie (A) et hypométabolisme (H), en les assemblant de façon mathématique dans un indice numérique global.

Nous avons choisi de coordonner ces deux marqueurs en nous appuyant sur le calcul de leur différence, ce qui permet de s'affranchir des variations propres de l'atrophie ou de l'hypométabolisme. L'intégration de cette différence dans un ratio permet de pondérer le résultat de cette différence. En effet, des individus ayant à la fois une atrophie et un hypométabolisme étendus et des individus ayant à la fois une atrophie et un hypométabolisme limités, pourraient avoir une différence (A-H) identique, alors que le profil d'imagerie de ces 2 types de patients est différent, ce que permet de mettre en évidence un ratio.

Nous nous sommes donc intéressés à plusieurs ratios possibles :

ratio1 = $(A-H)/(A+H)$; ratio2 = $(A-H)/A$; ratio3 = $(A-H)/H$.

Les analyses statistiques ont été effectuées à partir de la population des 52 patients MA précédemment décrite et du traitement des images décrites plus haut. A partir des valeurs de l'étendue de l'atrophie et de l'étendue de l'hypométabolisme, nous avons calculé ces différents ratios pour chaque patient.

Le ratio 1 avait une valeur médiane de -0,21229 (Q1=-0,80671 – Q3=0,08507). Le ratio 2 avait une valeur médiane de -0,3760 (-6,8953 – 0,1544). Le ratio 3 avait une valeur médiane de -0,34997 (Q1=-0,89300 – Q3=0). La distribution de ces 3 ratios est présentée sur les histogrammes de la figure 4.

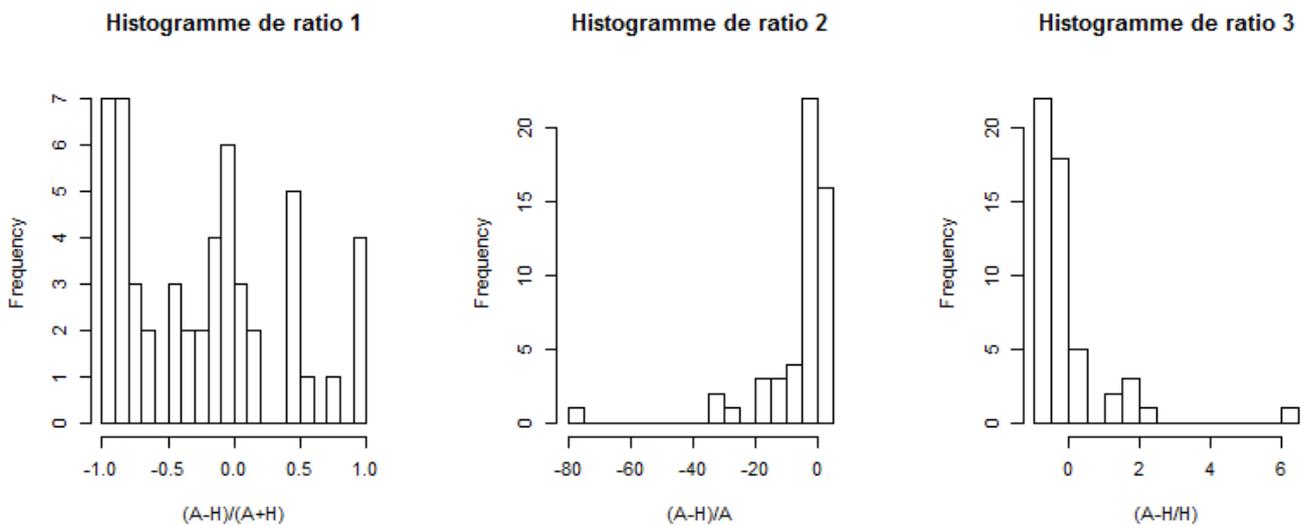


Figure 5 : Représentation en histogramme de la distribution des différents ratios combinant Atrophie et Hypométabolisme.

Le ratio 1 est celui qui avait la distribution la plus large, reflétant au mieux l'hétérogénéité des caractéristiques d'imagerie des sujets, contrairement aux ratios 2 et 3 dont les valeurs avaient tendance à s'accumuler autour de 0, ne permettant pas d'extraire des profils différents. Nous avons donc gardé le ratio 1 et l'avons comparé aux biomarqueurs du LCS et aux évaluations neuropsychologiques des patients, pour tester son intérêt dans le diagnostic et dans l'évaluation de la sévérité clinique de la MA.

2) Analyses statistiques univariées

Dans un premier temps, des corrélations en analyse univariée, utilisant le test de corrélation de Pearson, ont été réalisées entre ce ratio et les biomarqueurs du LCS ($A\beta_{42}$, T-Tau, P-Tau, IATI, ratio $A\beta_{42}/P\text{-Tau}$) et différentes variables neuropsychologiques : évaluation globale par le MMSE [102], évaluation des fonctions exécutives par la BREF [103], test d'empan numérique à l'endroit, Trail Making Test partie A (TMT A) [104], de la mémoire de reconnaissance visuelle par le score du DMS48 Set1 [105], la mémoire sémantique avec le test de reconnaissance de personnes célèbres TOP10 [106], évaluation du langage avec la DO80 [107], évaluation des fonctions visuospatiales par le test de jugement des

lignes de Benton [108], le score de la figure de Rey [109], l'évaluation des praxies symboliques, des praxies de mime et des praxies gestuelles abstraites [110]. Aucune corrélation n'a été retrouvée entre chacune de ces variables et le ratio1. Puis le ratio1 a été divisé en 3 groupes correspondant aux modes de sa distribution sur l'histogramme : groupe 1 : ratio1 <-0,5 (19 patients), groupe 2 : -0.5 <ratio1 <0,2 (21 patients), groupe 3 : ratio1 >0,2 (12 patients). La moyenne de chaque variable a été calculée et des comparaisons statistiques effectuées entre les groupes. Aucune différence significative entre les groupes n'a été mise en évidence. Cf Annexe 6.

3) Analyses statistiques multivariées

Nous avons ensuite cherché des associations entre le ratio1 et les différentes variables démographiques, neuropsychologiques et biologiques dans un modèle multivarié.

L'analyse en composantes principales (principal component analysis, PCA) est basée sur la représentation des individus dans un espace à n dimensions en fonction des valeurs des différentes variables incluses, chaque variable étant considérée comme une dimension. L'analyse consiste à calculer de nouveaux axes (dimensions) expliquant au mieux la variance, c'est-à-dire la distance entre les individus. Les différentes variables d'origine contribuent chacune plus ou moins à chacune des nouvelles dimensions. Les premières dimensions expliquent le mieux la variance et il faudrait que le pourcentage cumulé de variance dans les trois premières dimensions soit >70% pour que le modèle soit intéressant.

Aucune variable ne se démarquait dans le sens du ratio 1 dans cette analyse (figure 6).

Nous avons ensuite utilisé une analyse graphique du PCA (plot PCA) avec un habillage selon les sous-groupes du ratio définis plus haut. Cela n'a pas permis de retrouver d'homogénéité de caractéristiques individuelles au sein des groupes.

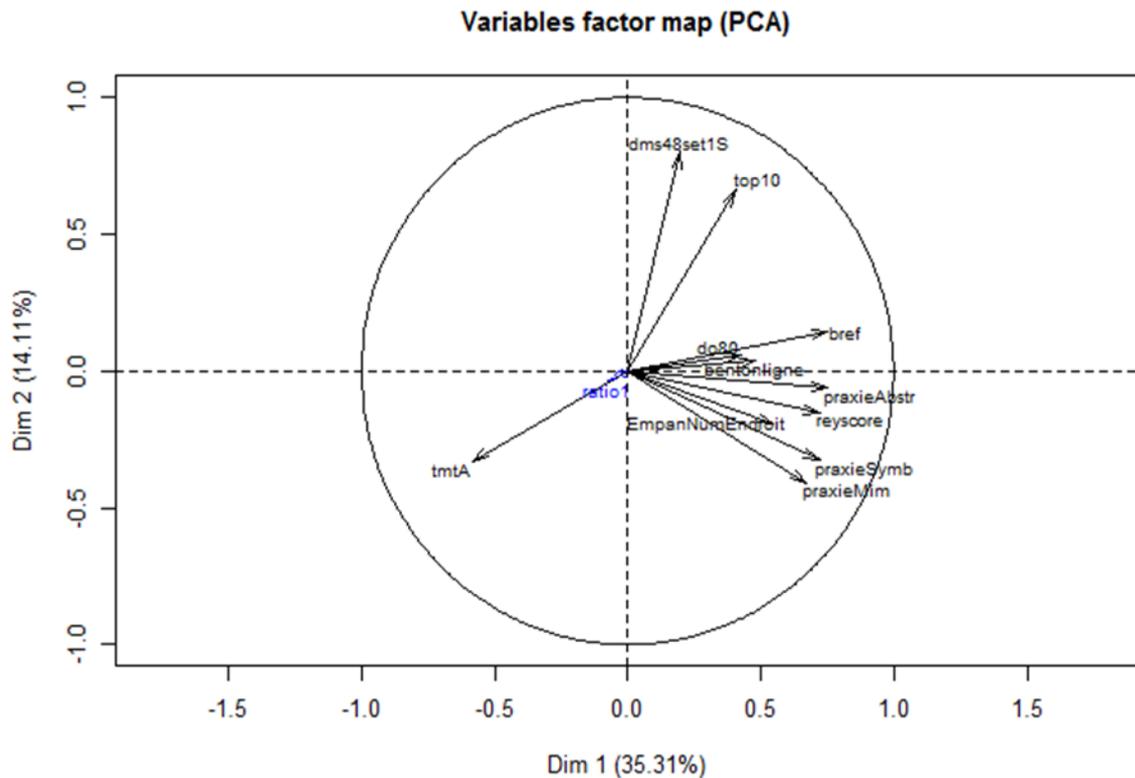


Figure 6 : Représentation de la distribution des différentes variables et du ratio 1 sur les 2 premières dimensions de l'analyse en PCA.

Enfin, nous avons comparé les valeurs moyennes du ratio1 en fonction de groupes d'individus séparés selon leurs caractéristiques démographiques, neuropsychologiques et biologiques précédemment énoncées, en utilisant une classification hiérarchique en cluster, sans aucune différence entre les groupes. Cf Annexe 7.

4) Interprétation et discussion

Au total, l'utilisation de ce ratio n'a pas permis d'extraire de caractéristiques particulières permettant d'individualiser des groupes de sujets distincts. Aucune corrélation entre la distribution de ce ratio et un niveau de déficit cognitif n'a pu être mis en évidence.

Deux principales raisons peuvent être avancées :

- la population analysée était une population homogène, comprenant des patients MA qui étaient tous au même stade de démence légère (CDR = 1).
- le ratio utilisé était basé sur le calcul d'étendues globales (en cerveau entier) d'atrophie corticale et d'hypométabolisme. Or les tests neuropsychologiques employés représentent des fonctions très spécifiques (mémoire, langage...) qui sont donc a priori plutôt associés à une localisation plus focale au niveau cérébral.

Il serait intéressant de tester ce ratio sur des populations à des stades différents de MA et à des stades précoces, pour évaluer sa capacité à prédire le degré de sévérité de la maladie et sa capacité diagnostique.

IV) *Imaging biomarkers of neurodegeneration in Alzheimer's disease: distinct contributions of cortical MRI atrophy and FDG-PET hypometabolism*

(Version 1^{ère} soumission au Journal of Alzheimer's disease)

Running title: Imaging biomarkers of neurodegeneration

Authors: Agnès BENVENUTTO^a, Bernard GIUSIANO^{b,c}, Lejla KORIC^{a,d}, Claude GUERIoT^a, Mira DIDIC^{a,c}, Olivier FELICIAN^{a,c}, Maxime GUYE^{e,f}, Eric GUEDJ^{d,g,h}, Mathieu CECCALDI^{a,c}

^a Neurology and Neuropsychology Department and CMMR PACA Ouest, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

^b Public Health Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

^c Institut de Neurosciences des Systèmes, Aix-Marseille Univ, INSERM UMR 1106, Marseille, France

^d Aix Marseille Univ, CNRS, Centrale Marseille, Institut Fresnel, Marseille, France

^e Aix Marseille Univ, CNRS, CRMBM, Marseille, France

^f AP-HM, Timone University Hospital, CEMEREM, Marseille, France

^g Nuclear Medecine Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

^h CERIMED, Aix-Marseille Univ, Marseille, France

Correspondence:

agnesbenvenuto@outlook.com

Service de neurologie et neuropsychologie, CMRR PACA Ouest, Hôpital de la Timone
264 Rue Saint Pierre, 13385 MARSEILLE CEDEX05, FRANCE

tel: +33 491388504

ABSTRACT:

Background: Neurodegeneration biomarkers are routinely used in the diagnosis of Alzheimer's disease (AD).

Objective: To evaluate the respective contributions of two neuroimaging biomarkers, structural MRI and ^{18}F FDG-PET, in the assessment of neurodegeneration in AD dementia.

Methods: Patients with mild AD dementia diagnosed based on clinical and cerebrospinal fluid criteria and cognitively healthy subjects, from the Marseille cohort ADAge with cognitive, structural MRI and ^{18}F FDG-PET assessments, were included. Extent of atrophy on MRI and of hypometabolism on ^{18}F FDG-PET were individually evaluated in each patient using a voxel-based analysis on whole-brain approach and compared to healthy subjects. Patients were divided in distinct groups according to their atrophy extent on the one hand and to their hypometabolism extent on the other, then, to their imaging profile combining the extent of the two biomarkers.

Results: Fifty-two patients were included. The MMSE score was significantly lower in the "Extensive hypometabolism" group than in the "Limited hypometabolism" group (respectively 19.5/30 versus 23/30). A lower Innotest Amyloid Tau Index was associated with an extensive hypometabolism ($p=0.04$). There were more patients with low educational level in the "Extensive atrophy" group, while a higher educational level was more found in the "Limited atrophy" group ($p=0.005$).

Conclusion: ^{18}F FDG-PET hypometabolism extent is associated with the pathological processes and clinical severity of AD, while MRI atrophy seems to be influenced by the cognitive reserve. In the context of mild AD dementia, these two biomarkers of neurodegeneration are thus not interchangeable and require to be considered in combination rather than in isolation.

KEYWORDS: Alzheimer's disease; Dementia; Neuroimaging biomarkers; Magnetic resonance imaging; Positron emission tomography imaging.

INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of neurodegenerative dementia. The NIA-AA criteria distinguish 3 clinical stages of AD: asymptomatic preclinical stage, amnesic Mild Cognitive Impairment (MCI) due to AD and AD dementia [1][2][3][4].

According to the new criteria for AD diagnosis, the biomarkers of the pathophysiological process of the disease play an important role in increasing the diagnosis probability [1][4][5].

Biomarkers are currently divided into 3 categories [6]: 1) β -amyloid biomarkers (A) corresponding to a decreased level of amyloid beta-42 peptide ($A\beta_{42}$) in the cerebrospinal fluid (CSF) and an increase in tracer retention on amyloid PET (Positron Emission Tomography) imaging; 2) Tau biomarkers (T) corresponding to an increase in CSF level of phosphorylated Tau (P-Tau) and in Tau PET tracer signal; 3) neurodegeneration or neuronal injury biomarkers (N) corresponding to an increase in CSF level of total Tau (T-Tau), a decrease in ^{18}F Fluorodeoxyglucose fixation on PET (^{18}F FDG-PET) imaging in the temporoparietal region, and atrophy in the temporal (medial, basal, lateral) and medial parietal lobes on structural Magnetic Resonance Imaging (MRI) [6].

CSF concentrations of $A\beta_{42}$, T-Tau and P-Tau are used as reference biomarkers in the diagnosis of AD [7][8]. Indeed, CSF biomarkers of AD, characterized by a decreased $A\beta_{42}$ level, and increased T-Tau and P-Tau levels, correlate with post-mortem pathological analyses in AD [9][10][11]. Their specificity and sensitivity are above 85% to diagnose AD at dementia stage [12] and MCI stage [13]. The level of P-Tau is the most specific biomarker of AD as it reflects the formation of neurofibrillary tangles [14] while T-Tau reflects a process of degeneration and active neuronal death [6][15].

Although they are not specific of AD pathology [5], MRI atrophy and ^{18}F FDG-PET hypometabolism are routinely used as AD biomarkers in memory clinics [16][17][18]. ^{18}F FDG-PET reflects brain metabolism by measuring glucose consumption by cortical neurons. It differentiates AD patients from healthy subjects with good sensitivity and specificity [19][20]. MRI, used in T1 anatomical sequence, reveals grey matter atrophy that correlates with histological neurodegeneration. Thus, it evolves with disease progression according to Braak stages [21].

Finally, MRI atrophy and ^{18}F FDG-PET hypometabolism are temporally associated in the biomarker dynamic model described by Jack et al [22], and are presented as interchangeable, as they both reflect neurodegeneration [5][23][24]. But the question of their real equivalence may be raised. Indeed, some authors have suggested that ^{18}F FDG-PET may be more sensitive than MRI in the diagnosis of AD [25], while others have suggested the opposite [26].

The objective of the study is to evaluate the respective contributions of two neuroimaging biomarkers, structural MRI and ^{18}F FDG-PET, in assessing neurodegeneration in mild Alzheimer's type dementia patients, diagnosed based on clinical and CSF biomarkers criteria.

The main hypothesis of this paper is that, in a group of AD patients, neurodegeneration could be related to both AD and non-AD processes, and that measures of atrophy on MRI and hypometabolism on ^{18}F FDG-PET could be proxies of distinct and composite neurodegeneration processes.

MATERIALS AND METHODS

Patients were enrolled from the Marseille cohort ADAge (PHRC National 2008) in which patients with probable AD according to NIA-AA criteria [1] were included and evaluated between 2008 and 2014. Patients included were at mild dementia stage (Clinical Dementia Rating (CDR) of 1), were symptomatic for one to five years at the time of inclusion, were aged 45-85 years at disease onset. All were native French speaker and had at least 5 years of formal education. Patients with atypical presentations (primary progressive aphasia, posterior cortical atrophy, behavioural presentation), a sudden onset of cognitive deficits, a history of neurological episodes (stroke, seizure, trauma...), a serious general condition (cancer, diabetes, systemic disease, alcoholism...), fulfilling diagnostic criteria for another neurodegenerative disease, were not included. Patients with a contraindication to MRI or ¹⁸F-DG-PET or presenting with significant vascular lesions on MRI were not included too. Patients were matched for age with healthy control subjects from the ADAge cohort.

For each patient, demographic data were collected, including: age at onset, years since onset of disease course, gender and educational level. Global cognitive functions were assessed using the MMSE (Mini-Mental State Evaluation) [27], with a maximal score of 30 points (a low score corresponding to a greater cognitive deficit).

All patients underwent a lumbar puncture to study CSF biomarkers of AD: A β ₄₂ (N >500 pg/mL), T-Tau (N <450 pg/mL), P-Tau (N <60 pg/mL). The A β ₄₂ / P-Tau ratio (A β ₄₂/pT) [28] and the Innostest Amyloid Tau Index (IATI) were calculated. An IATI <0.8 is suggestive of AD [29].

All patients and control subjects underwent cerebral structural MRI, on a 3T Magnetom Verio MR scanner (Siemens, Erlangen, Germany) and T1-weighted images were obtained with a 3D MPRAGE (magnetization prepared rapid gradient echo) sequence, according to the following parameters: 128 axial slices, slice thickness less than 1.25 mm, 256x256 matrix, repetition time = 1050 ms, echo time = 3.93 ms, inversion time = 310 ms, fractional anisotropy = 12°, passband= 123 Hz/pixel.

Cerebral PET scan was performed in patients and healthy subjects with an integrated PET/CT device (Discovery ST, GE Healthcare, Waukesha, WI) with an axial resolution of 6.2 mm, 47 contiguous transverse sections of the brain of 3.27mm thick. Fluorodeoxyglucose (150 MBq) was injected intravenously at rest, with eyes closed in a calm environment. Image acquisition started 30 minutes after injection for 15 minutes. Images were reconstructed using the ordered subset expectation maximization algorithm with 5 iterations and 32 subsets, and corrected for attenuation by the scanner.

CSF collection, MRI and ¹⁸F-DG-PET were performed over a mean total time interval of 5 months (0.5-28 months).

The research protocol was approved by the local research ethics committee.

Data analysis

We performed individual analyses of ¹⁸F-DG-PET and MRI images. Images were realigned, reoriented and spatially normalized into the Montreal Neurological Institute space. They were smoothed to 8mm full-width at half-maximum with a Gaussian filter, to obtain images that could be compared to each other with a voxel size equal to 2x2x2 mm.

Extent of atrophy on MRI and hypometabolism on ¹⁸F-DG-PET were assessed for each patient and compared to healthy subjects. A voxel-based comparison on a whole brain approach with

a grey matter mask, using SPM12 software, were carried out (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London, UK, fil.ion.ucl.ac.uk/spm). A two-sample t-test, adjusted for age, was used at the significance threshold of 3.16 T-score, corresponding to a p-value threshold of 0.001 based on a previous study using this data for comparisons of groups [30], and a cluster size greater than 97 voxels for PET images and 34 voxels for MRI images, were considered as significant for the comparison between patients and healthy subjects, as suggested by SPM simulations. Clusters that were larger than these threshold values defined extents of hypometabolism and atrophy respectively.

The median was calculated as the value of atrophy or hypometabolism volumes sharing all their values in two equal parts. Limited atrophy was defined by values less than or equal to the median atrophy. Extensive atrophy was defined by values greater than the median atrophy. Limited hypometabolism was defined by values less than or equal to the median hypometabolism. Extensive hypometabolism was defined by values greater than the median hypometabolism. Consequently, patients were divided into two groups according to the extent of atrophy and into two groups according to the extent of hypometabolism. These features were then combined and allowed dividing patients into four groups according to their imaging profile: group 1 (G1): limited atrophy and limited hypometabolism; group 2 (G2): limited atrophy and extensive hypometabolism; group 3 (G3): extensive atrophy and limited hypometabolism; group 4 (G4): extensive atrophy and extensive hypometabolism.

Demographic, global cognitive function and CSF biomarkers features were first compared between the groups divided according to the hypometabolism extent, then between the groups divided according to the atrophy extent and finally between the groups of combined profile.

Statistical analyses and graphs were computed with R statistical software[31]. Numerical results are presented as a median (1st-3rd quartiles).

The difference between groups for quantitative variables was analysed using the Kruskal-Wallis non-parametric test, followed by a signed Wilcoxon ranks test adjusted with the Bonferroni method in case of significance. Qualitative variables were compared using a Fisher's exact test. A p-value ≤ 0.05 was considered significant.

RESULTS

Fifty-two patients (32 women and 20 men) were compared to 52 cognitively healthy control subjects. Characteristics of patients and controls are presented in Table 1. In patients, the following CSF levels of biomarkers were found: $A\beta_{42} = 377.6$ pg/mL (297.2-437.5), T-Tau = 475.5 pg/mL (354.8-642.5), P-Tau = 101.1 pg/mL (65-108.5), IATI = 0.46 (0.35-0.6), and the $A\beta_{42}/pT$ ratio was 4 (3-5). The median atrophy and hypometabolism values were respectively 545 mm^3 (148-1818) and 2020 mm^3 (337-3,630) in patients.

• *Analysis according to hypometabolism extent*

The 52 patients were divided into two comparable groups of 26 patients each, according to their hypometabolism extent.

Their demographics, neuropsychological and CSF biomarker values are presented in Table 2.

No significant difference in educational level was observed between both groups ($p = 0.84$).

The MMSE score was significantly lower in the "Extensive hypometabolism" group than in the "Limited hypometabolism" group (respectively 19.5/30 (16.5-22) versus 23/30 (20-25)).

A lower IATI was significantly associated with an extensive hypometabolism ($p = 0.04$).

- *Analysis according to atrophy extent*

The 52 patients were divided into two comparable groups of 26 patients each, according to their atrophy extent.

There were more patients with a primary education level in the “Extensive atrophy” group, while there were more patients with a higher educational level in the “Limited atrophy” group ($p = 0.0005$).

Intergroup comparisons are presented in Table 3. No significant difference in CSF biomarker levels was observed between both atrophy groups.

- *Combination of atrophy and hypometabolism extents*

The extents of atrophy and hypometabolism were combined and four imaging profiles were individualized (Figure 1) as follows: G1: limited atrophy (86 mm^3 [0-286]) and limited hypometabolism (168 mm^3 [0-552]) including 17 patients; G2: limited atrophy (177 mm^3 [139-367]) and extensive hypometabolism (3621 mm^3 [2529-4936]) including 9 patients; G3: extensive atrophy (942 mm^3 [633-1224]) and limited hypometabolism (850 mm^3 [628-1158]) including 9 patients; and G4: extensive atrophy (3332 mm^3 [1370-4549]) and extensive hypometabolism (3656 mm^3 [2695-5476]) including 17 patients. Demographics for each group are presented in Table 3.

Patients with a primary education level were mainly in G3 and G4 (Extensive atrophy) while those with a higher educational level were in G1 and G2 (Limited atrophy).

The IATI was significantly higher in G3 than in G4 ($p = 0.042$) (Table 4).

Although differences were not significant between the four groups concerning the other biomarkers, the CSF T-Tau levels tended to be higher in G2 than in the other groups (Table 4). Similarly, the $A\beta_{42}/pT$ ratio was higher in G3 and lower in G2 (Table 4).

The MMSE scores were not significantly different between the 4 groups ($p = 0.06$). However, they tended to differ between G3 (23/30 [20-24]) and G4 (19/30 [16-22]), the only difference between these groups being their extent of hypometabolism, with MMSE of G3 similar to that of G1 (23/30 [20-24]) and MMSE of G4 similar to that of G2 (20/30 [18-25]), from which they respectively differed only by their extent of atrophy.

DISCUSSION

Neurodegeneration imaging data, from a cohort of patients with mild AD, were investigated in an individual analysis of whole-brain MRI grey matter volume atrophy and ^{18}F FDG-PET volume hypometabolism to be compared to CSF biomarkers of AD.

• Hypometabolism on ^{18}F FDG-PET imaging

In the present study, no correlation was found between hypometabolism and each CSF biomarker taken individually ($\text{A}\beta_{42}$, P-Tau and T-Tau), but extensive hypometabolism was associated with a lower IATI, this latter combining levels of $\text{A}\beta_{42}$ and T-Tau proteins according to the following formula: $\text{A}\beta_{42} / (240 + 1.18 * \text{Tau})$ [7]. The IATI is correlated with the AD diagnosis. $\text{IATI} < 0.8$ has a sensitivity of 95% to diagnose AD compared to other neurodegenerative pathology; $\text{IATI} > 1.2$ eliminates an AD with a specificity of 95% [29]. ^{18}F FDG-PET reflects brain metabolism by measuring glucose consumption by cortical neurons, that is an index of synaptic function and density. Previous studies have shown correlations between the typical hypometabolism pattern of AD and a high CSF level of P-Tau and T-Tau in MCI patients [32], at the moderate dementia stage of AD [33], and in patients at risk of AD with a memory complaint [34]. Jagust et al have found an association between ^{18}F FDG hypometabolism and the CSF $\text{A}\beta_{42}$ level [35]. Some imaging studies have identified a strong

inverse correlation between the glucose metabolism on ^{18}F FDG-PET and the amyloid load on PET in AD-specific areas such as the precuneus and parietal regions at the dementia stage [36], whereas others have found a lack of correlation or a low correlation between ^{18}F FDG-PET and Amyloid PET levels [36]. No correlation was found at the MCI stage [36]. Conversely, correlations between the focal hypometabolism on ^{18}F FDG-PET and the retention of Tau PET ligand in regions of interest (usually clinically affected regions) are usually found [37][38][39]. Thus, ^{18}F FDG hypometabolism could be a good proxy for AD pathological processes.

Moreover, we found that the hypometabolism extent was associated with lower MMSE score, indicating a greater cognitive impairment when the hypometabolism extent was larger. This finding is consistent with the literature data where a strong relationship has been described between the MMSE score and ^{18}F FDG hypometabolism measured in averaged regions of interest [35] or in the left temporo-parieto-occipital areas [40]. In AD patients, ^{18}F FDG-PET hypometabolism is strongly correlated with the clinical severity of the disease which is itself related to the extent of neurodegeneration induced by AD pathology [41][42]. Therefore, in patients with mild AD dementia, ^{18}F FDG hypometabolism could be a good marker of neurodegeneration directly driven by AD pathological processes.

- *MRI atrophy*

In the present study, we found no statistical correlation between extent of grey matter atrophy on whole-brain MRI and levels of CSF AD biomarkers, and no link between the extent of atrophy and the severity of the cognitive decline. This could be explained by the small size of our groups. Few studies have investigated the link between the whole brain volume and level of CSF biomarkers [43][44][45]. In line with our results, Li et al also found no correlation

between total grey matter volume and CSF biomarkers levels in an Alzheimer's dementia subgroup [44]. However, two studies have shown an inverse correlation between the total brain volume and CSF levels of T-Tau or P-Tau in very mild-to-mild [43] or severe [45] Alzheimer's dementia.

An alternative hypothesis could be that the whole grey matter brain volume could be influenced by other factors than AD pathological processes. Chetelat et al found a significantly larger brain volume on MRI in healthy subjects and a greater atrophy in MCI or subject with dementia, for the same amyloid deposition level (high deposition) [46]. Thus, atrophy could be dependent on a mechanism other than amyloidopathy and a larger grey matter volume could preserve from cognitive disorder onset [46]. Otherwise, several studies have reported an association between atrophy and educational level [47][48][49][50][51]. Education can act through a passive brain reserve mechanism related to the cortical brain volume. Indeed, in cognitively healthy subjects, a high educational level (secondary or higher) was significantly associated with a larger whole brain volume than a low educational level (short period of schooling) [47].

Conversely, in Alzheimer's dementia patients, the volume of cortical atrophy is more severe in patients with a high educational level than in less educated patients, for a similar cognitive deficit level in the whole brain evaluation [51] or in more AD-specific cerebral regions [51][50][48][49]. Indeed, in patients with a greater cognitive reserve, atrophy is tolerated for much longer in the absence of cognitive disorder expression, as if these patients could better cope with pathological changes in the brain through compensatory mechanisms (more synapses that remain available or more efficient recruitment of alternative brain networks) [52][53][54], according to the active cognitive reserve hypothesis [53].

In the present study, the extent of the cortical atrophy volume also appeared to be dependent on the initial education level but, unlike volume of local atrophy, the cortical atrophy was less extended in subjects with a high educational level than in subjects with lower educational levels, as opposed to the hypometabolism volume for which this difference was not found. Thus, in patients with mild AD dementia, cortical atrophy could not only be a marker of AD-induced neurodegeneration but also be strongly related to premorbid factors such as the cognitive reserve.

- *Combination of hypometabolism and atrophy extents*

Our results suggest that at the mild dementia stage, whole brain atrophy and hypometabolism extents are not “interchangeable” and could be proxies of distinct and composite processes leading to neurodegeneration. In this line, Chetelat et al suggest that there might be different underlying mechanisms and different sequences between atrophy and hypometabolism, in different brain regions [55]. Several studies have shown that combining PET and MRI imaging using various methods provides a better diagnosis of AD than each technique used separately [56][57][58]. Our results provide interesting information on the respective contributions of both neuroimaging methods in the assessment of patients with mild AD dementia.

The “extensive atrophy - limited hypometabolism” group was the group in which CSF biomarkers were the less pathological, with an A β 42 level decrease, a T-Tau and P-Tau levels increase that were less marked, and a higher IATI. Conversely, the “limited atrophy - extensive hypometabolism” group was the group in which the underlying pathological activity was the most marked. In patients with clinical AD dementia, a combined analysis of whole brain atrophy and hypometabolism volumes might be a better marker of neurodegeneration,

integrating the effects of both premorbid factors such as the cognitive reserve and specific AD pathological processes.

- *Study limitations*

The major limitation of this study is the small sample size in each group, especially in those with combined imaging profiles, which could explain the non-significant differences observed.

Furthermore, control subjects had a higher educational level than patients, and thus possibly a larger cerebral volume. This initial difference could explain a more extensive atrophy volume in patients with a lower educational level.

- *Conclusion*

The ¹⁸F-FDG-PET hypometabolism extent is associated with AD pathological processes and clinical severity, while atrophy as assessed by MRI seems to be influenced by the cognitive reserve. In the context of AD at the mild dementia stage, these two biomarkers of neurodegeneration do not seem interchangeable, but should rather be considered in combination. The most favourable association was observed when atrophy was limited and hypometabolism was extended.

Further studies are needed to confirm these assumptions in a larger sample of dementia patients, but also in earlier-stage AD patients, in order to determine the respective contributions of neurodegenerative biomarkers in the prodromal stages of the disease.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest to report.

REFERENCES

- [1] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* **7**, 263–269.
- [2] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* **7**, 270–279.
- [3] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH (2011) Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* **7**, 280–292.
- [4] Jack CR, Albert M, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carillo M, Thies W, Phelps CH (2011) Introduction to Revised Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease: National Institute on Aging and the Alzheimer Association Workgroups. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* **7**, 257–262.
- [5] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert M-O, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL (2014) Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* **13**, 614–629.
- [6] Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, Hampel H, Jagust WJ, Johnson KA, Knopman DS, Petersen RC, Scheltens P, Sperling RA, Dubois B (2016) A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* **87**, 539–547.
- [7] Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, Schoonderwaldt HC, Riemenschneider M, De Deyn PP, Bancher C, Cras P, Wiltfang J, Mehta PD, Iqbal K, Pottel H, Vanmechelen E, Vanderstichele H (1999) Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* **52**, 1555–1562.

- [8] Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, Hölttä M, Rosén C, Olsson C, Strobel G, Wu E, Dakin K, Petzold M, Blennow K, Zetterberg H (2016) CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* **15**, 673–684.
- [9] Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, Zinkowski R, Alafuzoff I, Teipel SJ, DeBernardis J, Kerkman D, McCulloch C, Soininen H, Hampel H (2006) CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain* **129**, 3035–3041.
- [10] Seppälä TT, Nerg O, Koivisto AM, Rummukainen J, Puli L, Zetterberg H, Pyykkö OT, Helisalmi S, Alafuzoff I, Hiltunen M, Jääskeläinen JE, Rinne J, Soininen H, Leinonen V, Herukka SK (2012) CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings. *Neurology* **78**, 1568–1575.
- [11] Strozzyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ (2003) CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* **60**, 652–656.
- [12] Engelborghs S, De Vreese K, Van de Castele T, Vanderstichele H, Van Everbroeck B, Cras P, Martin J-J, Vanmechelen E, De Deyn PP (2008) Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiol. Aging* **29**, 1143–1159.
- [13] Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L (2006) Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol.* **5**, 228–234.
- [14] Mitchell AJ (2009) CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **80**, 966–975.
- [15] Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K (2001) Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci. Lett.* **297**, 187–190.
- [16] de Wilde A, van Maurik IS, Kunneman M, Bouwman F, Zwan M, Willemse EAJ, Biessels GJ, Minkman M, Pel R, Schoonenboom NSM, Smets EMA, Wattjes MP, Barkhof F, Stephens A, van Lier EJ, Batrla-Utermann R, Scheltens P, Teunissen CE, van Berckel BNM, van der Flier WM (2017) Alzheimer's biomarkers in daily practice (ABIDE) project: Rationale and design. *Alzheimers Dement. Diagn. Assess. Dis. Monit.* **6**, 143–151.
- [17] Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM (2010) The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* **6**, 67–77.
- [18] Del Sole A, Malaspina S, Biasina AM (2017) Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Funct. Neurol.* **31**, 205–215.
- [19] Silverman DHS, Small GW, Chang CY, Lu CS, Aburto MAK de, Chen W, Czernin J, Rapoport SI, Pietrini P, Alexander GE, Schapiro MB, Jagust WJ, Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Alavi A, Clark CM, Salmon E, Leon MJ de, Mielke R, Cummings JL, Kowell AP, Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME (2001) Positron Emission Tomography in Evaluation of Dementia: Regional Brain Metabolism and Long-term Outcome. *JAMA* **286**, 2120–2127.
- [20] Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, Samsa GP, Rutschmann OT (2004) Alzheimer disease: operating characteristics of PET--a meta-analysis. *Radiology* **231**, 73–80.
- [21] Risacher SL, Saykin AJ (2013) Neuroimaging and Other Biomarkers for Alzheimer's Disease: The Changing Landscape of Early Detection. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **9**, 621–648.

- [22] Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ (2013) Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers. *Lancet Neurol.* **12**, 207–216.
- [23] Caroli A, Frisoni GB (2010) The dynamics of Alzheimer's disease biomarkers in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative cohort. *Neurobiol. Aging* **31**, 1263–1274.
- [24] Meguro K, LeMestric C, Landeau B, Desgranges B, Eustache F, Baron J (2001) Relations between hypometabolism in the posterior association neocortex and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: a PET/MRI correlative study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **71**, 315–321.
- [25] De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H, Convit A, Tarshish CY, Roche A, Tsui WH, Kandil E, Boppana M, Daisley K, Wang GJ, Schlyer D, Fowler J (2001) Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol. Aging* **22**, 529–539.
- [26] Karow DS, McEvoy LK, Fennema-Notestine C, Hagler DJ, Jennings RG, Brewer JB, Hoh CK, Dale AM (2010) Relative Capability of MR Imaging and FDG PET to Depict Changes Associated with Prodromal and Early Alzheimer Disease. *Radiology* **256**, 932–942.
- [27] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* **12**, 189–198.
- [28] de Jong D, Jansen RWMM, Kremer BPH, Verbeek MM (2006) Cerebrospinal Fluid Amyloid β 42/Phosphorylated Tau Ratio Discriminates Between Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *J. Gerontol. Ser. A* **61**, 755–758.
- [29] Tabaraud F, Leman JP, Milor AM, Roussie JM, Barrière G, Tartary M, Boutros-Toni F, Rigaud M (2012) Alzheimer CSF biomarkers in routine clinical setting. *Acta Neurol. Scand.* **125**, 416–423.
- [30] Aziz A-L, Giusiano B, Joubert S, Duprat L, Didic M, Gueriot C, Koric L, Boucraut J, Felician O, Ranjeva J-P, Guedj E, Ceccaldi M (2017) Difference in imaging biomarkers of neurodegeneration between early and late-onset amnesic Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* **54**, 22–30.
- [31] R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>, Last updated 2017, Accessed on 2017.
- [32] Fellgiebel A, Siessmeier T, Scheurich A, Winterer G, Bartenstein P, Schmidt LG, Müller MJ (2004) Association of elevated phospho-tau levels with Alzheimer-typical 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography findings in patients with mild cognitive impairment. *Biol. Psychiatry* **56**, 279–283.
- [33] Ceravolo R, Borghetti D, Kiferle L, Tognoni G, Giorgetti A, Neglia D, Sassi N, Frosini D, Rossi C, Petrozzi L, Siciliano G, Murri L (2008) CSF phosphorylated TAU protein levels correlate with cerebral glucose metabolism assessed with PET in Alzheimer's disease. *Brain Res. Bull.* **76**, 80–84.
- [34] Mosconi L, De Santi S, Brys M, Tsui WH, Pirraglia E, Glodzik-Sobanska L, Rich KE, Switalski R, Mehta PD, Pratico D, Zinkowski R, Blennow K, de Leon MJ (2008) Hypometabolism and Altered Cerebrospinal Fluid Markers in Normal Apolipoprotein E E4 Carriers with Subjective Memory Complaints. *Biol. Psychiatry* **63**, 609–618.
- [35] Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM, Trojanowski JQ, Koeppe RA, Reiman EM, Foster NL, Petersen RC, Weiner MW, Price JC, Mathis CA (2009) Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology* **73**, 1193–1199.

- [36] Cohen AD, Price JC, Weissfeld LA, James J, Rosario BL, Bi W, Nebes RD, Saxton JA, Snitz BE, Aizenstein HA, Wolk DA, DeKosky ST, Mathis CA, Klunk WE (2009) Basal Cerebral Metabolism May Modulate the Cognitive Effects of A β in Mild Cognitive Impairment: An Example of Brain Reserve. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **29**, 14770.
- [37] Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, Lockhart SN, Ayakta N, Baker SL, O'Neil JP, Janabi M, Lazaris A, Cantwell A, Vogel J, Santos M, Miller ZA, Bettcher BM, Vessel KA, Kramer JH, Gorno-Tempini ML, Miller BL, Jagust WJ, Rabinovici GD (2016) Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain* **139**, 1551–1567.
- [38] Bischof GN, Jessen F, Fliessbach K, Dronse J, Hammes J, Neumaier B, Onur O, Fink GR, Kukolja J, Drzezga A, van Eimeren T (2016) Impact of tau and amyloid burden on glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **3**, 934–939.
- [39] Chiotis K, Saint-Aubert L, Savitcheva I, Jelic V, Andersen P, Jonasson M, Eriksson J, Lubberink M, Almkvist O, Wall A, Antoni G, Nordberg A (2016) Imaging in-vivo tau pathology in Alzheimer's disease with THK5317 PET in a multimodal paradigm. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **43**, 1686–1699.
- [40] Haense C, Buerger K, Kalbe E, Drzezga A, Teipel SJ, Markiewicz P, Herholz K, Heiss WD, Hampel H (2008) CSF total and phosphorylated tau protein, regional glucose metabolism and dementia severity in Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* **15**, 1155–1162.
- [41] Braak H, Braak E (1991) Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **82**, 239–259.
- [42] Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buée L, Wattez A, Vermersch P, Ghzali F, Fallet-Bianco C, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Di Menza C (1999) The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* **52**, 1158–1165.
- [43] Fagan AM, Head D, Shah AR, Marcus D, Mintun M, Morris JC, Holtzman DM (2009) Decreased CSF A β 42 correlates with brain atrophy in cognitively normal elderly. *Ann. Neurol.* **65**, 176–183.
- [44] Li X, Li T-Q, Andreasen N, Wiberg MK, Westman E, Wahlund L-O (2014) The association between biomarkers in cerebrospinal fluid and structural changes in the brain in patients with Alzheimer's disease. *J. Intern. Med.* **275**, 418–427.
- [45] Wahlund L-O, Blennow K (2003) Cerebrospinal fluid biomarkers for disease stage and intensity in cognitively impaired patients. *Neurosci. Lett.* **339**, 99–102.
- [46] Chételat G, Villemagne VL, Pike KE, Baron J-C, Bourgeat P, Jones G, Faux NG, Ellis KA, Salvado O, Szoek C, Martins RN, Ames D, Masters CL, Rowe CC (2010) Larger temporal volume in elderly with high versus low beta-amyloid deposition. *Brain* **133**, 3349–3358.
- [47] Foubert-Samier A, Catheline G, Amieva H, Dilharreguy B, Helmer C, Allard M, Dartigues J-F (2012) Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: a population-based study. *Neurobiol. Aging* **33**, 423.e15-423.e25.
- [48] Liu Y, Julkunen V, Paajanen T, Westman E, Wahlund L-O, Aitken A, Sobow T, Mecocci P, Tsolaki M, Vellas B, Muehlboeck S, Spenger C, Lovestone S, Simmons A, Soininen H (2012) Education increases reserve against Alzheimer's disease—evidence from structural MRI analysis. *Neuroradiology* **54**, 929–938.
- [49] Seo SW, Im K, Lee J-M, Kim ST, Ahn HJ, Go SM, Kim S-H, Na DL (2011) Effects of demographic factors on cortical thickness in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* **32**, 200–209.

- [50] Persson K, Eldholm RS, Barca ML, Cavallin L, Ferreira D, Knapskog A-B, Selbæk G, Brækhus A, Saltvedt I, Westman E, Engedal K (2017) MRI-assessed atrophy subtypes in Alzheimer's disease and the cognitive reserve hypothesis. *PLOS ONE* **12**, e0186595.
- [51] van Loenhoud AC, Wink AM, Groot C, Verfaillie SCJ, Twisk J, Barkhof F, van Berckel B, Scheltens P, van der Flier WM, Ossenkuppele R (2017) A neuroimaging approach to capture cognitive reserve: Application to Alzheimer's disease. *Hum. Brain Mapp.* **38**, 4703–4715.
- [52] Amieva H, Mokri H, Le Goff M, Meillon C, Jacqmin-Gadda H, Foubert-Samier A, Orgogozo J-M, Stern Y, Dartigues J-F (2014) Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain* **137**, 1167–1175.
- [53] Stern Y (2012) Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* **11**, 1006–1012.
- [54] Scarmeas N, Albert SM, Manly JJ, Stern Y (2006) Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **77**, 308–316.
- [55] Chételat G (2018) Multimodal Neuroimaging in Alzheimer's Disease: Early Diagnosis, Physiopathological Mechanisms, and Impact of Lifestyle. *J. Alzheimers Dis. JAD.*
- [56] Chételat G, Desgranges B, Landeau B, Mézenge F, Poline JB, Sayette V de la, Viader F, Eustache F, Baron J-C (2008) Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain* **131**, 60–71.
- [57] Kawachi T, Ishii K, Sakamoto S, Sasaki M, Mori T, Yamashita F, Matsuda H, Mori E (2006) Comparison of the diagnostic performance of FDG-PET and VBM-MRI in very mild Alzheimer's disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **33**, 801–809.
- [58] Chen K, Ayutyanont N, Langbaum JBS, Fleisher AS, Reschke C, Lee W, Liu X, Alexander GE, Bandy D, Caselli RJ, Reiman EM (2012) Correlations between FDG PET glucose uptake-MRI gray matter volume scores and apolipoprotein E ε4 gene dose in cognitively normal adults: a cross-validation study using voxel-based multi-modal partial least squares. *Neuroimage* **60**, 2316–2322.

TABLES

Table 1: Patient and healthy control demographic and neuropsychological characteristics

	Patients	Controls
Age at inclusion (in years) **	70 (61-77)	70 (61-75)
Age at onset (in years) **	68 (58-74)	-
Gender (female) *	32 (61.5%)	35 (67.3%)
Gender (male) *	20 (38.5%)	17 (32.7%)
Evolution before diagnosis (in years) **	3 (2-4)	-
Formal education (in years) **	9.5 (7-12)	12 (11-15)
MMSE score (/30) **	22 (18-24)	29 (29-30)

*: in number of individuals (%)

** : median (1st-3rd quartiles)

Table 2: Demographics, clinical and biological features according to the extent of hypometabolism (on 18FDG-PET)

	Limited hypometabolism	Extensive hypometabolism	p-value
<i>Demographics</i>			
Age at onset (in years) **	70.5 (59.25-75.5)	67 (57-73)	0.43 ✕
Gender (female) *	18 (69.2)	14 (53.8)	0.39 ✕✕
Gender (male) *	8 (30.8)	12 (46.2)	
Evolution before diagnosis (in years) **	2.5 (2-4)	3 (2-4)	0.79 ✕
Formal education (in years) **	10.5 (7.5-12)	9 (7-12)	0.51 ✕
- primary *	3 (11.5)	4 (15.4)	0.84 ✕✕
- secondary *	17 (65.4)	18 (69.2)	
- higher *	6 (23.1)	4 (15.4)	
<i>General neuropsychological evaluation</i>			
MMSE score (/30) **	23 (20-25)	19.5 (16.5-22)	0.02 ✕
<i>CSF Biomarkers</i>			
CSF level of A β ₄₂ (in pg/mL)**	396 (315.25-451.75)	336 (293.75-420.5)	0.22 ✕
CSF level of T-Tau (in pg/mL)**	468.5 (348.25-566.75)	517 (374.25-739.75)	0.34 ✕
CSF level of P-Tau (in pg/mL)**	80.5 (65.25-99.5)	93 (65.75-121.5)	0.17 ✕
CSF A β ₄₂ /pT ratio **	4 (3.25-6)	3.5 (2-5)	0.07 ✕
CSF IATI **	0.48 (0.40-0.66)	0.41 (0.27-0.56)	0.04 ✕

Limited hypometabolism group (corresponds to hypometabolism values less than or equal to the median hypometabolism, 2020 mm3)

Extensive hypometabolism group (corresponds to hypometabolism values greater than the median hypometabolism, 2020 mm3)

*: in number of individuals (%)

** : median (1st-3rd quartiles)

✕: Kruskal-Wallis test (significant when p <0.05)

✕✕: Fisher's exact test (significant when p <0.05)

Table 3: Demographics, clinical and biological features according to the extent of atrophy (on MRI)

	Limited atrophy	Extensive atrophy	p- value	
<i>Demographics</i>				
Age at onset (in years) **	67.5 (58-74)	68.5 (59.25-74.25)	0.96	⊘
Gender (female) *	17 (65.4)	15 (57.7)	0.78	⊘⊘
Gender (male) *	9 (34.6)	11 (42.3)		
Evolution before diagnosis (in years) **	2 (2-4)	3 (2-4)	0.71	⊘
Formal education (in years) **	11 (7.5-14)	9 (6-12)	0.05	⊘
- primary *	1 (3.8)	6 (23.1)		
- secondary *	16 (61.5)	19 (73.1)	0.0005	⊘⊘
- higher *	9 (34.6)	1 (3.8)		
<i>General neuropsychological evaluation</i>				
MMSE score (/30) **	23 (19-25)	21 (18-23)	0.06	⊘
<i>CSF Biomarkers</i>				
CSF level of A β ₄₂ (in pg/mL)**	371.5 (315.25-451.75)	364.5 (287.5-419.75)	0.36	⊘
CSF level of T-Tau (in pg/mL)**	487 (366-645)	447.5 (326.5-632.5)	0.68	⊘
CSF level of P-Tau (in pg/mL)**	87 (69.25-115.75)	80 (63.5-107.25)	0.43	⊘
CSF A β ₄₂ /pT ratio **	4 (3-5)	4 (3-5)	0.67	⊘
CSF IATI **	0.46 (0.36-0.60)	0.46 (0.34-0.6)	0.88	⊘

Limited atrophy group (corresponds to atrophy values less than or equal to the median atrophy, 545 mm³)

Extensive atrophy group (corresponds to atrophy values greater than the median atrophy, 545 mm³)

*: in number of individuals (%)

** : median (1st-3rd quartiles)

⊘: Kruskal-Wallis test (significant when p <0.05)

⊘⊘: Fisher's exact test (significant when p <0.05)

Table4: Demographics, clinical and biological and imaging features of patients according to their imaging profile

	G1	G2	G3	G4	p-value
Patient distribution *	17 (32.7)	9 (17.3)	9 (17.3)	17 (32.7)	
<i>Demographics</i>					
Gender (female) *	11 (64.7)	6 (66.7)	7 (77.8)	8 (47.1)	0.48 $\alpha\alpha$
Gender (male) *	6 (35.3)	3 (33.3)	2 (22.2)	9 (52.9)	
Age at onset (in years) **	71 (64-76)	65 (56-68)	70 (59-72)	68 (61-75)	0.64 α
- onset <65 years old *	8 (47.1)	5 (55.6)	4 (44.4)	6 (35.3)	0.77 $\alpha\alpha$
- onset >65 years old *	9 (52.9)	4 (44.4)	5 (55.6)	11 (64.7)	
Evolution before diagnosis (in years) **	2 (2-4)	2 (1-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	0.88 α
Formal education (in years) **	11 (9-14)	11 (7-14)	9 (6-12)	9 (6-12)	0.29 α
- primary *	1 (5.9)	0 (0)	2 (22.2)	4 (23.5)	
- secondary *	10 (58.8)	6 (66.7)	7 (77.8)	12 (70.6)	0.09 $\alpha\alpha$
- higher *	6 (35.3)	3 (33.3)	0 (0)	1 (5.9)	
<i>General neuropsychological evaluation</i>					
MMSE score (/30) **	23 (20-24)	20 (18-25)	23 (20-24)	19 (16-22)	0.06 α
<i>CSF Biomarkers</i>					
CSF level of A β ₄₂ (in pg/mL)**	363 (313-442)	380 (327-484)	401 (379-461)	335 (249-400)	0.25 α
CSF level of T-Tau (in pg/mL)**	472 (390-514)	662 (307-933)	368 (242-636)	465 (396-622)	0.69 α
CSF level of P-Tau (in pg/mL)**	83 (69-100)	106 (86-122)	70 (49-85)	83 (65-108)	0.32 α
CSF A β ₄₂ /pT ratio **	4 (3-4)	3 (2-5)	5 (4-10)	4 (2-5)	0.12 α
CSF IATI **	0.46 (0.37-0.59)	0.42 (0.29-0.68)	0.67 (0.45-0.69)	0.4 (0.26-0.5)	0.04 α
<i>Imaging</i>					
Atrophy volume (in mm ³) **	86 (0-286)	177 (139-367)	942 (633-1224)	3332 (1370-4549)	4.892E-11 α
Hypometabolism volume (in mm ³) **	168 (0-552)	3621 (2529-4936)	850 (628-1158)	3656 (2695-5476)	4.892E-11 α

G1: limited atrophy-extensive hypometabolism; G2: limited atrophy-extensive hypometabolism; G3: extensive atrophy-limited hypometabolism; G4: extensive atrophy-extensive hypometabolism

*: in number of individuals (%); **: median (1st-3rd quartiles)

α: Kruskal-Wallis test (significant when $p < 0.05$)

A signed Wilcoxon ranks test adjusted with the Bonferroni method was used in case of significance in the Kruskal Wallis test:

For atrophy extent: between G3-G1 ($p=0.00024$), between G4-G1 ($p=0.0000041$), between G3-G2 ($p=0.00025$), between G4-G2 ($p=0.0000038$), between G4-G3 ($p=0.00541$).

For hypometabolism extent: between G2-G1 ($p=0.00023$), between G4-G1 ($p=0.0000039$), between G3-G2 ($p=0.00025$), between G4-G3 ($p=0.0000038$).

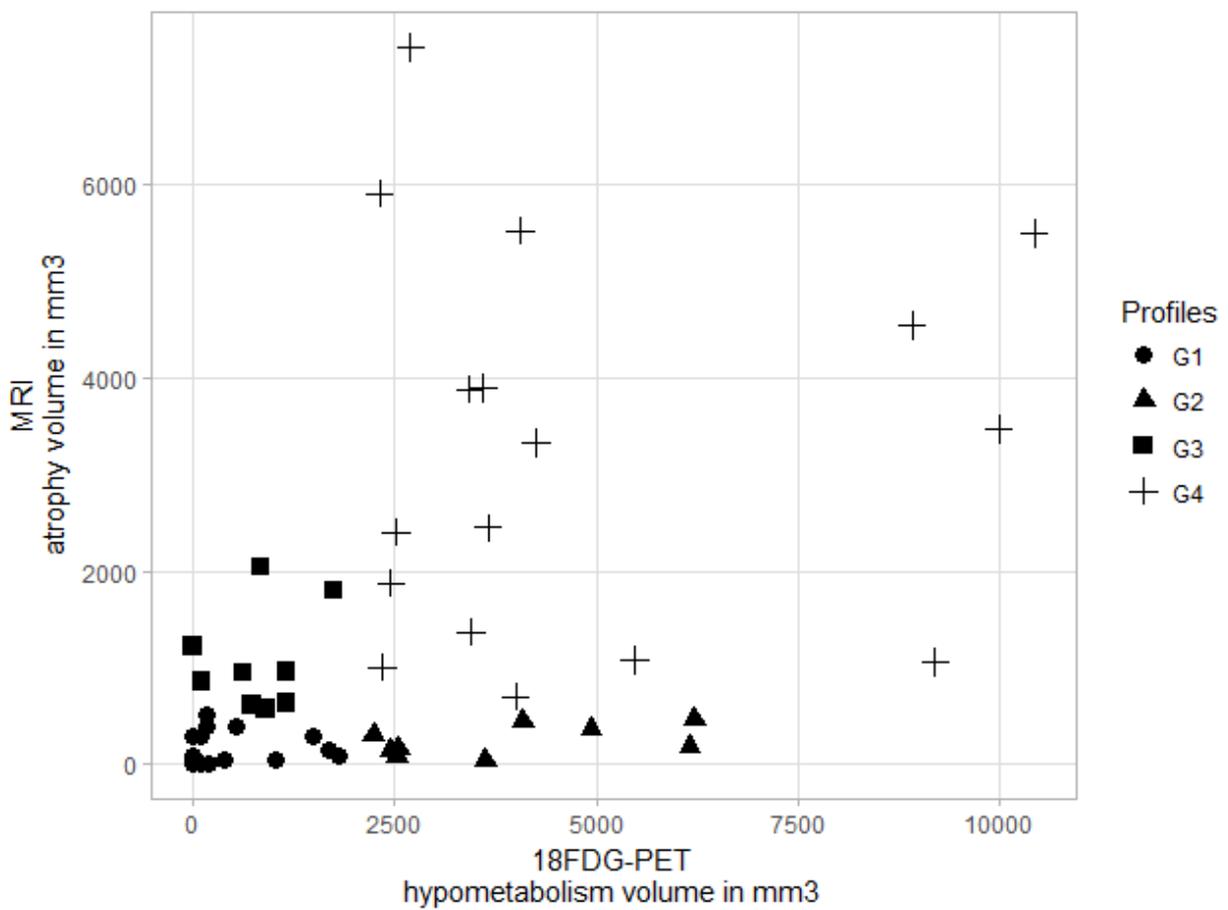
For IATI: between G2-G1, G3-G1, G4-G1, G3-G2, G4-G2 (not significant); between G4-G3 ($p=0.042$)

αα: Fisher's exact test (significant when $p < 0.05$)

FIGURES

Figure 1: Distribution of individuals in the 4 imaging profiles, divided according to the extents of atrophy and hypometabolism

- G1: limited atrophy and limited hypometabolism (17 patients)
- G2: limited atrophy and extensive hypometabolism (9 patients)
- G3: extensive atrophy and limited hypometabolism (9 patients)
- G4: extensive atrophy and extensive hypometabolism (17 patients)



Biomarqueurs de neuro-imagerie de la dégénération dans la Maladie d'Alzheimer :
les différentes contributions de l'atrophie corticale en IRM structurale et de
l'hypométabolisme en TEP-FDG

Résumé

Introduction : Les biomarqueurs de neurodégénérescence sont couramment utilisés dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA).

Objectif : Évaluer les contributions respectives de deux biomarqueurs de neuro-imagerie, l'IRM structurale et la TEP-¹⁸FDG, dans l'évaluation de la neurodégénérescence dans la démence MA.

Méthodes : Ont été inclus des patients atteints de démence légère de type MA, diagnostiquée sur la base de critères cliniques et des biomarqueurs du liquide cébrospinal, et des sujets cognitivement sains, issus de la cohorte de Marseille ADAge comportant des évaluations cognitives, imageries IRM structurale et TEP-¹⁸FDG. L'étendue de l'atrophie sur l'IRM et de l'hypométabolisme sur la TEP-¹⁸FDG a été évaluée individuellement chez chaque patient, en utilisant une analyse basée sur les voxels selon une approche en cerveau entier, puis comparée à celle des sujets sains. Les patients ont été divisés en groupes distincts en fonction de leur étendue d'atrophie d'une part et de leur étendue d'hypométabolisme d'autre part, puis de leur profil d'imagerie combinant l'étendue des deux biomarqueurs.

Résultats : Cinquante-deux patients ont été inclus. Le score MMSE était significativement plus faible dans le groupe « hypométabolisme étendu » que dans le groupe « hypométabolisme limité » (respectivement 19,5 / 30 versus 23/30). Un indice Innotest amyloïde Tau bas était associé à un hypométabolisme étendu ($p = 0,04$). Il y avait plus de patients avec un niveau d'éducation faible dans le groupe « atrophie étendue », tandis qu'un niveau d'éducation plus élevé était trouvé majoritairement dans le groupe « atrophie limitée » ($p = 0,005$).

Conclusion : L'hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG est associé aux processus pathologiques et à la sévérité clinique de la MA, alors que l'atrophie en IRM semble être influencée par la réserve cognitive. Dans le contexte de la démence MA légère, ces deux biomarqueurs de neurodégénérescence ne sont donc pas interchangeables et nécessitent d'être considérés en combinaison plutôt que de façon isolée.

MOTS-CLÉS : Maladie d'Alzheimer ; Démence ; Biomarqueurs de neuro-imagerie ; Imagerie par résonance magnétique ; Imagerie par tomographie par émission de positons.

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer (MA) est la première cause de démence neurodégénérative. Les critères de la NIA-AA (National Institute on Aging and Alzheimer's Association) distinguent 3 stades cliniques de MA : les formes précliniques asymptomatiques (stade préclinique de MA), les formes MCI (Mild Cognitive Impairment, troubles cognitifs légers) amnésiques lié à une maladie d'Alzheimer et les démences de type maladie d'Alzheimer [1] [2] [3] [4].

Selon les nouveaux critères diagnostiques de MA, les biomarqueurs du processus physiopathologique de la maladie jouent un rôle important pour pondérer la probabilité diagnostique [1] [4] [5].

Les biomarqueurs sont actuellement divisés en 3 catégories [6] : 1) Les biomarqueurs β amyloïde (A) : correspondant à une diminution du taux de peptide β amyloïde (A β 42) dans le liquide cébrospinal (LCS) et une augmentation de la rétention du traceur en imagerie TEP (Tomographie par émission de position)-amyloïde ; 2) Les biomarqueurs Tau (T) : correspondant à une augmentation de la concentration en protéine Tau phosphorylée (P-Tau) dans le LCS et une augmentation du signal du traceur en imagerie TEP-Tau ; 3) Les biomarqueurs de neurodégénérescence (N) : correspondant à une augmentation de la concentration en protéine Tau totale (T-Tau) dans le LCS, une diminution de fixation du 18 Fluorodeoxyglucose en imagerie TEP (TEP- 18 FDG) dans la région temporopariétale, et une atrophie au niveau des lobes temporal (médial, basal et latéral) et pariétal médial en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) structurale [6].

Les concentrations de A β 42, T-Tau et P-Tau dans le LCS sont utilisées comme biomarqueurs de référence pour le diagnostic de la MA [7] [8]. En effet, les biomarqueurs de MA du LCS, caractérisés par une diminution du taux d'A β 42 et une augmentation des taux de T-Tau et de P-Tau, sont bien corrélés avec les analyses pathologiques post-mortem dans la MA [9] [10] [11]. Leur spécificité et leur sensibilité sont supérieures à 85% pour le diagnostic de MA au stade de démence

[12] et au stade de MCI [13]. Le niveau de P-Tau est le biomarqueur le plus spécifique de la MA car il reflète la formation des dégénérescences neurofibrillaires [14] tandis que T-Tau reflète un processus de dégénérescence et de mort neuronale active [6] [15].

Bien qu'ils ne soient pas spécifiques de la pathologie MA [5], l'atrophie en IRM et l'hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG sont utilisés en pratique courante comme biomarqueurs de MA dans les centres mémoire [16] [17] [18]. La TEP-¹⁸FDG reflète le métabolisme cérébral en mesurant la consommation de glucose par les neurones corticaux. Elle différencie les patients MA de sujets sains avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité [19] [20]. L'IRM, utilisée en séquence anatomique T1, révèle une atrophie de la substance grise, corrélée à la neurodégénérescence histologique. Ainsi, l'atrophie en IRM évolue avec la progression de la maladie selon les stades Braak [21].

Enfin, l'atrophie en IRM et l'hypométabolisme de TEP-¹⁸FDG sont temporellement associés dans le modèle dynamique de biomarqueurs décrit par Jack et al [22], et y sont présentés comme interchangeables, témoignant tous deux de la neurodégénérescence [5] [23] [24]. Mais la question de leur équivalence réelle peut être soulevée. En effet, certains auteurs ont suggéré que la TEP-¹⁸FDG pourrait être plus sensible que l'IRM dans le diagnostic de MA [25], alors que d'autres ont suggéré le contraire [26].

L'objectif de l'étude est d'évaluer les contributions respectives de deux biomarqueurs de neuro-imagerie, l'IRM structurale et la TEP-¹⁸FDG, dans l'évaluation de la neurodégénérescence chez des patients atteints de démence de type Alzheimer, diagnostiqués sur la base de critères cliniques et de biomarqueurs du LCS.

L'hypothèse principale de cet article est que, dans un groupe de patients MA, la neurodégénérescence pourrait être liée à la fois à des processus MA et à des processus non MA et que les mesures d'atrophie en IRM et d'hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG pourraient être des mandataires/proxy distincts et composites de neurodégénérescence.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les patients sont issus de la cohorte de Marseille ADAge (PHRC National 2008), incluant et évaluant entre 2008 et 2014, des patients avec une MA probable selon les critères NIA-AA [1]. Les patients inclus étaient au stade de démence légère (Clinical Dementia Rating (CDR) de 1), étaient symptomatiques depuis un à cinq ans au moment de l'inclusion, étaient âgés de 45 à 85 ans au début de la maladie. Tous étaient de langue maternelle française et avaient au moins cinq ans d'études. Les patients présentant des manifestations atypiques (aphasie progressive primaire, atrophie corticale postérieure, présentation comportementale), une installation brutale des déficits cognitifs, qui avaient un antécédent d'épisode neurologique (accident vasculaire cérébral, crise épileptique, traumatisme ...), ou une affection générale grave (cancer, diabète, maladies systémiques, alcoolisme ...), ou qui remplissaient les critères diagnostiques d'une autre maladie neurodégénérative, n'étaient pas inclus. N'étaient pas inclus non plus les patients présentant une contre-indication à l'IRM ou à la TEP-¹⁸FDG ou présentant des lésions vasculaires significatives à l'IRM.

Les patients ont été appariés en âge avec des sujets témoins, issus des sujets sains de la cohorte ADAge.

Pour chaque patient, ont été recueillies les données démographiques suivantes : l'âge de début, le nombre d'années d'évolution depuis le début de la maladie, le genre et le niveau d'éducation scolaire. Les fonctions cognitives globales ont été évaluées par le MMSE (Mini-Mental State Evaluation) [27], côté sur 30 points (un score faible correspondant à un déficit cognitif plus important).

Tous les patients ont bénéficié d'une ponction lombaire pour l'étude des biomarqueurs de MA du LCS : A β 42 (N > 500 pg / mL), T-Tau (N < 450 pg / mL), P-Tau (N < 60 pg / mL). Le rapport A β 42 / P-Tau (A β 42 / pT) [28] et l'Innotest amyloïde Tau Index (IATI) ont été calculés. Un IITA < 0,8 est évocateur de MA [29].

Tous les patients et sujets témoins ont bénéficié d'une IRM cérébrale structurale, sur un scanner 3T Magnetom Verio MR (Siemens, Erlangen, Allemagne), à partir duquel ont été obtenues des images pondérées en T1 avec une séquence MPRAGE 3D (aimantation rapide à gradient d'écho), selon les paramètres suivants: 128 coupes axiales, épaisseur de tranche inférieure à 1,25 mm, matrice 256x256,

temps de répétition = 1050 ms, temps d'écho = 3,93 ms, temps d'inversion = 310 ms, anisotropie fractionnelle = 12 °, bande passante = 123 Hz / pixel.

Une TEP cérébrale a été réalisée chez les patients et les sujets sains avec une caméra TEP / CT intégré (Discovery ST, GE Healthcare, Waukesha, WI) présentant une résolution axiale de 6,2 mm, avec 47 coupes transverses contiguës du cerveau de 3,27 mm d'épaisseur. Le fluorodésoxyglucose (150 MBq) a été injecté par voie intraveineuse chez un sujet au repos, les yeux fermés, dans un environnement calme. L'acquisition des données a commencé 30 minutes après l'injection, pour une durée de 15 minutes. Les images ont été reconstruites en utilisant un algorithme de type OSEM (maximisation de l'espérance des sous-ensembles ordonnés) avec 5 itérations et 32 sous-ensembles, et corrigés de l'atténuation par le scanner.

Le prélèvement du LCS, l'IRM et la TEP-¹⁸FDG ont été effectués sur une période moyenne de 5 mois (0,5-28 mois). Le protocole de recherche a été approuvé par le Comité local d'éthique de Protection des Personnes.

Analyse des données

Nous avons effectué des analyses individuelles des données d'imagerie TEP-¹⁸FDG et IRM. Les images TEP et IRM ont été réalignées, réorientées et normalisées spatialement dans l'espace MNI (Montreal Neurological Institut). Elles ont été lissés à 8mm full-width at half-maximum (FWHM), avec un filtre gaussien, pour obtenir des images comparables entre elles avec une taille de voxel égale à 2x2x2 mm.

Nous avons évalué l'étendue de l'atrophie en IRM et l'hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG, pour chaque patient, en comparaison des sujets sains. Nous avons réalisé une comparaison basée sur voxel selon une approche en « cerveau entier », avec un masque de substance grise pour sélectionner cette dernière, en utilisant le logiciel SPM12 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London, UK, fil.ion.ucl.ac.uk/spm). Un two sample t-test, ajusté sur l'âge, a été utilisé au seuil significatif de 3,16 T-score, correspondant à un seuil de p-value de 0,001 dans un travail précédent utilisant ces mêmes données dans des comparaisons de groupes [30] ; une taille de cluster supérieure à k=97 pour les

images TEP et $k=34$ pour les images IRM, était considérée comme significative dans la comparaison entre patients et sujets sains, comme suggéré par les simulations SPM. Les clusters dont la taille était plus grande que ces valeurs seuils définissaient respectivement l'étendue de l'hypométabolisme et de l'atrophie pour chaque patient.

La médiane statistique était calculée comme la valeur des volumes d'atrophie ou d'hypométabolisme partageant l'ensemble de ces valeurs en deux parties égales. Une atrophie limitée était définie par des valeurs inférieures ou égales à l'atrophie médiane. Une atrophie étendue était définie par des valeurs supérieures à l'atrophie médiane. Un hypométabolisme limité était défini par des valeurs inférieures ou égales à l'hypométabolisme médian. Un hypométabolisme étendu était défini par des valeurs supérieures à l'hypométabolisme médian. A partir de là, nous avons constitué deux groupes de patients en fonction de l'étendue de l'atrophie et deux groupes en fonction de l'étendue de l'hypométabolisme. Ces caractéristiques ont ensuite été combinées et ont permis de séparer les patients en quatre groupes selon leur profil d'imagerie : groupe 1 (G1) : atrophie limitée et hypométabolisme limité ; groupe 2 (G2) : atrophie limitée et hypométabolisme étendu ; groupe 3 (G3) : atrophie étendue et hypométabolisme limité ; groupe 4 (G4) : atrophie étendue et hypométabolisme étendu.

Les caractéristiques démographiques, cognitive globale et les biomarqueurs du LCS ont d'abord été comparés entre les groupes de patients divisés en fonction de l'étendue de l'hypométabolisme, puis entre les groupes divisés en fonction de l'étendue de l'atrophie et enfin entre les groupes de profils combinés.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques et les graphiques ont été réalisés grâce au logiciel statistique R [31]. Les résultats numériques sont présentés en médiane (1^{er}-3^e quartile). La différence entre les groupes, concernant les variables quantitatives, a été analysée par un test non-paramétrique de Kruskal-Wallis, suivi d'un test des rangs signés de Wilcoxon ajusté par la méthode de Bonferroni en cas de significativité. Les variables qualitatives ont été comparées en utilisant un test exact de Fisher. Une valeur de $p \leq 0,05$ était considérée comme significative.

RÉSULTATS

Cinquante-deux patients (32 femmes et 20 hommes) ont été comparés à 52 sujets témoins cognitivement sains. Les caractéristiques démographiques des patients et des témoins sont présentées dans le tableau 1. Chez les patients, les niveaux suivants de biomarqueurs du LCR ont été retrouvés : A β 42 = 377,6 pg / mL (297,2-437,5), T-Tau = 475,5 pg / mL (354,8-642,5), P -Tau = 101,1 pg / ml (65-108,5), IATI= 0,46 (0,35-0,6), et le rapport A β 42 / pT = 4 (3-5). Les valeurs médianes d'atrophie et d'hypométabolisme étaient respectivement de 545 mm³ (148-1818) et de 2020 mm³ (337-3 630) chez les patients.

• *Analyse en fonction de l'étendue de l'hypométabolisme*

Les 52 patients ont été divisés en deux groupes comparables de 26 patients chacun, en fonction de leur étendue d'hypométabolisme. Leurs caractéristiques démographiques, neuropsychologiques et les valeurs des biomarqueurs du LCS sont présentées au tableau 2. Aucune différence significative en termes de niveau d'éducation scolaire n'a été observée entre les deux groupes ($p = 0,84$). Le MMSE était significativement plus bas dans le groupe « hypométabolisme étendu » que dans le groupe « hypométabolisme limité » (respectivement 19,5 / 30 (16,5-22) versus 23/30 (20-25)). Un IATI bas était significativement associé à un hypométabolisme étendu ($p = 0,04$).

• *Analyse en fonction de l'étendue de l'atrophie*

Les 52 patients ont été divisés en deux groupes comparables de 26 patients chacun, en fonction de leur étendue d'atrophie. Il y avait plus de patients avec un niveau d'études primaires dans le groupe « atrophie étendue », alors qu'il y avait plus de patients avec un niveau d'études supérieures dans le groupe « atrophie limitée » ($p = 0,0005$). Les comparaisons intergroupes sont présentées dans le tableau 3. Aucune différence significative concernant les valeurs des biomarqueurs du LCS n'a été observée entre les deux groupes d'atrophie.

• *Combinaison entre atrophie et hypométabolisme*

Les étendues d'atrophie et d'hypométabolisme ont été combinées et quatre profils d'imagerie ont pu être individualisés (Figure 1) : G1 : atrophie limitée (86 mm³ [0-286]) et hypométabolisme limité (168 mm³ [0-552]) composé de 17 patients ; G2 :

atrophie limitée (177 mm³ [139-367]) et hypométabolisme étendu (3621 mm³ [2529-4936]) composé de 9 patients ; G3 : atrophie étendue (942 mm³ [633-1224]) et hypométabolisme limité (850 mm³ [628-1158]) composé de 9 patients ; et G4 : atrophie étendue (3332 mm³ [1370-4549]) et hypométabolisme étendu (3656 mm³ [2695-5476]) composé de 17 patients. Les caractéristiques démographiques des patients dans chaque groupe sont présentées au tableau 3. Les patients ayant un niveau d'études primaires se trouvaient principalement dans les groupes G3 et G4 (atrophie étendue) tandis que ceux ayant un niveau d'études supérieures étaient dans les groupes G1 et G2 (atrophie limitée). Le IATI était significativement plus élevé dans G3 que dans G4 ($p = 0,042$) (tableau 4).

Bien que les différences ne soient pas significatives entre les quatre groupes en ce qui concerne les valeurs des autres biomarqueurs, on pouvait remarquer que le taux de T-Tau dans le LCS avait tendance à être plus élevé dans le G2 que dans les autres groupes (tableau 4). De même, les valeurs du ratio A β 42 / pT étaient plus élevées dans le G3 et plus faibles dans le G2 (tableau 4).

Les scores du MMSE n'étaient pas significativement différents entre les 4 groupes ($p = 0,06$). Cependant, on notait une tendance à la différence entre le MMSE du G3 (23/30 [20-24]) et du G4 (19/30 [16-22]), ces groupes ne différant par ailleurs que par leur étendue d'hypométabolisme, avec le MMSE de G3 se rapprochant de celui de G1 (23/30 [20-24]) et le MMSE de G4 se rapprochant de celui de G2 (20/30 [18-25]), avec lesquels ils ne diffèrent respectivement que par leur degré d'atrophie.

DISCUSSION

Les données d'imagerie de neurodégénérescence, provenant d'une cohorte de patients atteints d'une MA légère, ont été étudiées dans une analyse individuelle de l'étendue de l'atrophie de la substance grise en IRM et de l'étendue de l'hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG, mesurées en cerveau entier, pour être comparées aux biomarqueurs de MA du LCS.

• *L'hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG*

Dans notre étude, aucune corrélation n'a été trouvée entre l'hypométabolisme et chacun des biomarqueurs du LCS pris individuellement (Aβ42, P-Tau et T-Tau). Mais, un hypométabolisme étendu était associé à un IATI plus bas, ce dernier combinant les niveaux de protéines Aβ42 et T-Tau selon la formule suivante : $A\beta42 / (240 + 1,18 * \text{Tau})$ [7]. Le IATI est corrélé avec le diagnostic de MA. Un IATI <0,8 a une sensibilité de 95% pour le diagnostic de MA par rapport aux autres pathologies neurodégénératives ; un IATI > 1.2 élimine une MA avec une spécificité de 95% [29]. La TEP-¹⁸FDG reflète le métabolisme cérébral en mesurant la consommation de glucose par les neurones corticaux, c'est un indice de la fonction et de la densité synaptique. Des études antérieures ont montré des corrélations entre un profil d'hypométabolisme typique de MA et un taux élevé de P-Tau et de T-Tau chez des patients à un stade MCI [32], à un stade modéré de démence [33] et chez des patients à risque de MA avec une plainte mnésique [34]. Jagust et al ont trouvé une association entre hypométabolisme au ¹⁸FDG et niveau de l'Aβ42 dans le LCS [35]. Certaines études d'imagerie ont identifié une forte corrélation inverse entre le métabolisme du glucose en TEP-¹⁸FDG et la charge amyloïde en TEP dans les zones spécifiques de MA, telles que le précunéus et les régions pariétales, au stade de démence [36], tandis que d'autres ont retrouvé une absence de corrélation ou une faible corrélation entre le degré d'hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG et le dépôt amyloïde en TEP [36]. Aucune corrélation n'a été trouvée au stade MCI [36]. Inversement, on trouve généralement des corrélations entre l'hypométabolisme focal en TEP-¹⁸FDG et la rétention du ligand en TEP-Tau dans des régions d'intérêt (habituellement les régions cliniquement affectées) [37] [38] [39]. Ainsi, l'hypométabolisme au ¹⁸FDG pourrait être un bon proxy pour les processus pathologiques de la MA.

De plus, nous avons mis en évidence que l'étendue de l'hypométabolisme était associée à un score MMSE plus bas, indiquant un plus grand déficit cognitif lorsque l'étendue de l'hypométabolisme était plus grande. Cette découverte est cohérente avec les données de la littérature où une relation forte a été décrite entre le score au MMSE et l'hypométabolisme au ¹⁸FDG mesuré par des moyennes de régions d'intérêt [35] ou dans les zones temporo-pariéto-occipitales gauches [40]. Chez les patients atteints de MA, l'hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG est fortement corrélé à la

sévérité clinique de la maladie, elle-même liée à l'étendue de la neurodégénérescence induite par la pathologie Alzheimer [41] [42]. Par conséquent, chez les patients atteints de MA au stade de démence légère, l'hypométabolisme au ¹⁸FDG pourrait être un bon marqueur de la neurodégénérescence directement induite par les processus pathologiques de la MA.

- *L'atrophie en IRM*

Dans notre étude, nous n'avons trouvé aucune corrélation statistique entre l'étendue de l'atrophie de la substance grise en IRM, mesurée en cerveau entier et les biomarqueurs de MA dans le LCS, ni aucun lien entre l'étendue de l'atrophie et la gravité du déficit cognitif. Cela pourrait s'expliquer par le faible effectif de nos groupes. Peu d'études ont étudié le lien entre le volume cérébral et les biomarqueurs du LCS [43] [44] [45]. Analogiquement à nos résultats, Li et al n'ont également trouvé aucune corrélation entre le volume total de substance grise et les taux de biomarqueurs du LCS dans un sous-groupe de démence MA [44]. Cependant, deux études ont montré une corrélation inverse entre le volume cérébral total et les taux de T-Tau ou de P-Tau dans la démence Alzheimer très légère à légère [43] ou sévère [45].

Une hypothèse alternative pourrait être que le volume total de substance grise cérébrale pourrait être influencé par d'autres facteurs que les processus pathologiques de MA. Chetelat et al ont montré un volume cérébral significativement plus important sur l'IRM des sujets sains et une atrophie plus importante chez les MCI ou les sujets atteints de démence, pour un même niveau de dépôt d'amyloïde (dépôt élevé) [46]. Ainsi, l'atrophie pourrait dépendre d'un mécanisme autre que l'amyloïdopathie et un plus grand volume de substance grise corticale pourrait préserver de l'apparition des troubles cognitifs [46]. D'autre part, plusieurs études ont rapporté une association entre l'atrophie et le niveau d'éducation [47] [48] [49] [50] [51]. L'éducation peut agir à travers un mécanisme de réserve cérébrale passive lié au volume cérébral cortical. En effet, chez les sujets cognitivement sains, un niveau d'éducation élevé (secondaire ou supérieure) était significativement associé à un volume en cerveau entier plus grand qu'un faible niveau d'éducation (courte période de scolarité) [47].

Inversement, chez les patients MA au stade de démence, le volume d'atrophie corticale est plus important chez les patients ayant un niveau d'études élevé que

chez les patients moins éduqués, pour un déficit cognitif similaire, sur le cerveau entier [51] ou dans des régions cérébrales plus spécifiques [51] [50] [48] [49]. En effet, chez les patients ayant une plus grande réserve cognitive, l'atrophie est plus longtemps tolérée en l'absence d'expression clinique de troubles cognitifs, comme si ces patients pouvaient mieux faire face aux changements pathologiques cérébraux, par des mécanismes compensatoires (plus de synapses disponibles ou recrutement plus efficace de réseaux cérébraux alternatifs) [52] [53] [54], selon l'hypothèse de la réserve cognitive active [53].

Dans la présente étude, l'étendue de l'atrophie corticale semblait également dépendre du niveau d'études initiales mais, contrairement au volume d'atrophie locale, l'atrophie corticale était moins étendue chez les sujets ayant un niveau d'études élevé que chez les sujets moins instruits, à la différence de l'étendue de l'hypométabolisme pour laquelle cette différence n'a pas été retrouvée. Ainsi, chez les patients atteints de démence légère associée à la MA, l'atrophie corticale pourrait non seulement être un marqueur de la neurodégénérescence induite par la MA, mais aussi être fortement liée à des facteurs pré morbides tels que la réserve cognitive.

- *Combinaison entre l'hypométabolisme et l'atrophie*

Nos résultats suggèrent qu'au stade léger de la MA, l'étendue de l'atrophie corticale et l'étendue de l'hypométabolisme ne sont pas « interchangeables » et pourraient être des proxys de processus distincts et composites conduisant à la neurodégénérescence. Dans cette voie, Chetelat et al suggèrent qu'il pourrait y avoir différents mécanismes sous-jacents et différentes séquences entre l'atrophie et l'hypométabolisme, dans différentes régions cérébrales [55]. D'autre part, plusieurs études ont montré que la combinaison des imageries TEP et IRM, selon diverses méthodes, permet un meilleur diagnostic de la MA que chaque technique utilisée séparément [56] [57] [58]. Nos résultats fournissent des informations intéressantes sur les contributions respectives de ces deux méthodes de neuro-imagerie dans l'évaluation des patients atteints de MA au stade démence légère.

Le groupe « atrophie étendue - hypométabolisme limité » était le groupe dans lequel les biomarqueurs du LCS étaient les moins pathologiques, avec une diminution du

taux d'A β 42, une augmentation des taux de T-Tau et de P-Tau moins marquées et un IATI plus élevé. Inversement, le groupe « atrophie limitée - hypométabolisme étendu » était le groupe dans lequel l'activité pathologique sous-jacente était la plus marquée. Chez les patients atteints de MA au stade de démence clinique, une analyse combinée de l'atrophie corticale et de l'hypométabolisme cérébral pourrait être un meilleur marqueur de la neurodégénérescence, intégrant les effets des facteurs pré morbides tels que la réserve cognitive et les processus pathologiques spécifiques de la MA.

- *Les limites de l'étude*

La principale limite de cette étude est la petite taille de l'échantillon dans chaque groupe, en particulier chez ceux de l'analyse des profils d'imagerie combinés, ce qui pourrait expliquer que les différences observées soient non significatives. De plus, les sujets témoins avaient un niveau d'études supérieur à celui des patients, et donc un volume cérébral probablement plus important. Cette différence initiale pourrait expliquer le niveau d'atrophie plus étendue chez les patients ayant un niveau d'études inférieur.

- *Conclusion*

L'étendue de l'hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG est associée aux processus pathologiques et à la sévérité clinique de la MA, tandis que l'atrophie évaluée par l'IRM semble être influencée par la réserve cognitive. Dans la MA au stade de démence légère, ces deux biomarqueurs de neurodégénérescence ne semblent pas interchangeables, mais devraient plutôt être considérés en combinaison. L'association la plus favorable a été observée lorsque l'atrophie était limitée et que l'hypométabolisme était étendu.

D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces hypothèses dans un plus grand échantillon de patients atteints de MA au stade de démence, mais aussi chez les patients atteints de la MA aux stades précoces, afin de déterminer les contributions respectives des biomarqueurs de neurodégénérescence dans les stades prodromiques de la maladie.

PARTIE 3 : DISCUSSION ET PERSPECTIVES

I- La combinaison entre atrophie en IRM et l'hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG

A la suite de la revue de la littérature [59] [111] et des résultats de notre étude, il est maintenant clair que les biomarqueurs de neurodégénérescence que sont l'IRM structurale et la TEP-¹⁸FDG ne sont pas interchangeables et doivent être analysés en association.

Kawachi et al avaient montré que la combinaison de la TEP-¹⁸FDG et de l'IRM augmente la performance diagnostique de MA par rapport à celle de chaque imagerie séparément, au stade de démence légère. Dans cette étude, l'exactitude de la TEP-¹⁸FDG était de 89% pour le diagnostic de MA légère, celle de l'analyse VBM (Voxel Based Morphometry) en IRM de 83%, tandis que la combinaison des deux retrouvait une précision de 94%, dans une analyse statistique ROC de ces techniques [61]. Par ailleurs, Chen et al avaient montré la possibilité d'utiliser une analyse combinée de TEP-¹⁸FDG et IRM dans un index global selon un algorithme d'analyse basée sur les voxels de type MMPLS (multimodal partial least square, qui permet de capitaliser les informations complémentaires de deux bases de données), chez des patients asymptomatiques à risque de MA, avec une augmentation de la sensibilité au diagnostic grâce à la combinaison [112].

Combiner ces deux biomarqueurs dans un index mathématique nous a semblé être une idée intéressante. Le ratio $(A-H)/(A+H)$ apportait les meilleures garanties de réussite selon les propriétés des opérations mathématiques. Appliqué à notre population de 52 patients MA au stade de démence légère, il n'a pas montré de corrélation avec la pathologie ni le degré de sévérité. Cependant, il pourrait être intéressant de le tester en comparaison sur différents stades de la MA dans une population plus large.

II- Critiques et perspectives de l'étude

Dans notre étude, nous avons séparé arbitrairement les étendues d'atrophie et hypométabolisme en fonction de leur valeur médiane, dans le but d'obtenir des groupes de taille suffisante pour les analyses de comparaison. Il est entendu que ce n'est probablement pas la méthode la plus consensuelle, mais elle a tout de même permis de souligner l'intérêt de combiner les deux biomarqueurs.

Pour la suite, il serait intéressant de pouvoir formaliser la définition du profil d'imagerie combinée sur de plus larges populations et de définir des seuils de séparation.

Par ailleurs, la présente étude s'est attachée à la MA au stade de démence légère. Dans une étude ultérieure il sera intéressant d'étudier les profils combinés des biomarqueurs sur une population de patients aux stades les plus précoces de la MA, pour chercher s'il existe une variation des profils de biomarqueurs d'imagerie avec l'évolution du stade de la maladie et analyser comment ces profils combinés peuvent prédire l'évolution de la maladie dès les stades précoces.

Enfin, cette caractérisation en profil d'imageries combinées pourrait être une aide dans le diagnostic des présentations atypiques de la MA (aphasie primaire progressive, atrophie corticale postérieure et variant comportemental).

III- Place des biomarqueurs de pathologie amyloïde et tau

Actuellement, l'analyse des biomarqueurs du LCS via une ponction lombaire est la référence pour le diagnostic pathologique de MA du vivant du patient [113].

Cependant, la ponction lombaire n'est pas réalisable chez tous les patients du fait de ses contre-indications (prise d'anticoagulant), de ses difficultés techniques chez le sujet âgé (polymédication et déformations squelettiques), ou du refus possible du patient.

Une étude récente a montré une corrélation inverse entre le dépôt amyloïde en TEP-amyloïde et le taux d'Aβ42 dans le LCS. Dans cette étude, les résultats de ces deux biomarqueurs étaient concordant dans 92% des cas [114]. Ainsi, la TEP-amyloïde pourrait être utilisée pour le diagnostic de MA, en remplacement de la ponction lombaire quand celle-ci n'est pas réalisable.

D'autre part, il existe une corrélation entre une absorption élevée du traceur en TEP-amyloïde (PiB), avec un hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG dans les régions signature de MA, à savoir les cortex temporaux et pariétaux et le cingulum postérieur, chez les patients MA [115], mais aussi chez des sujets sains [116]. Il n'est pas retrouvé de corrélation au niveau des régions peu typiques de MA comme les régions frontales [116], malgré une charge amyloïde importante détectée à ce niveau [115] [111]. Inversement, aucun dépôt amyloïde n'est retrouvé au niveau hippocampique alors qu'il y est noté un hypométabolisme au ¹⁸FDG [111].

Enfin, Bischof et al ont montré une relation forte et directe entre rétention du ligand en PET-Tau et hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG, au niveau des régions frontale, temporale, pariétale et occipitale, indépendamment du dépôt d'amyloïde [117].

Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour déterminer les relations entre TEP-¹⁸FDG et TEP-amyloïde et TEP-Tau, ce qui permettra de mieux comprendre la physiopathologie sous-jacente et les séquences d'apparition de ces biomarqueurs, et peut être de développer des marqueurs globaux combinant et pondérant ces différents biomarqueurs selon des régions d'intérêt et le stade d'évolution de la maladie.

Conclusion

Les biomarqueurs font désormais partie intégrante de l'arsenal diagnostique de la MA. Ils sont décomposés en biomarqueurs de pathologie amyloïde (A β 42 dans le LCS, charge amyloïde en PET-amyloïde), biomarqueurs de pathologie Tau (P-Tau dans le LCS et rétention du traceur en PET-Tau) et biomarqueurs de neurodégénérescence (Tau dans le LCS, IRM et TEP-¹⁸FDG).

Notre étude a permis de montrer que dans la MA au stade de démence légère, l'IRM structurale et la TEP-¹⁸FDG reflétaient des processus pathologiques distincts et composites impliqués dans la neurodégénérescence. L'étendue de l'hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG était associée aux processus pathologiques et à la sévérité clinique de la MA, tandis que l'étendue de l'atrophie en IRM semblait être influencée par d'autres facteurs que les processus de MA, tels que la réserve cognitive via l'éducation. Ces deux biomarqueurs de neurodégénérescence ne seraient donc pas interchangeables. Une interprétation combinée de l'atrophie corticale et de l'hypométabolisme cérébral pourrait être un meilleur marqueur de neurodégénérescence, intégrant les effets des processus pathologiques spécifiques de la MA et d'autres facteurs, notamment un état pré morbide non lié à la pathologie de MA.

D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces hypothèses dans un plus grand échantillon de patients atteints de MA au stade de démence, mais aussi chez les patients atteints de la MA aux stades précoces, afin de déterminer les contributions respectives des biomarqueurs de neurodégénérescence dans les stades prodromaux de la maladie. Des études ultérieures permettraient aussi de formaliser les profils de la combinaison de ces biomarqueurs dans un nouvel outil utilisable en pratique.

BIBLIOGRAPHIE (HORS ARTICLE) :

- [1] Alzheimer's Disease and Dementia | Alzheimer's Association.
<https://www.alz.org/>.
- [2] Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, Luchsinger JA, Ogunniyi A, Perry EK, Potocnik F, Prince M, Stewart R, Wimo A, Zhang Z-X, Antuono P (2008) Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol.* **7**, 812–826.
- [3] Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **82**, 239–259.
- [4] Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H (2002) Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* **58**, 1791–1800.
- [5] Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buée L, Wattez A, Vermersch P, Ghazali F, Fallet-Bianco C, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Di Menza C (1999) The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* **52**, 1158–1165.
- [6] Jack CR, Albert M, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo M, Thies W, Phelps CH (2011) Introduction to Revised Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease: National Institute on Aging and the Alzheimer Association Workgroups. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* **7**, 257–262.
- [7] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH (2011) Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* **7**, 280–292.
- [8] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* **7**, 263–269.
- [9] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* **7**, 270–279.

- [10] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert M-O, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL (2014) Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* **13**, 614–629.
- [11] Biomarkers Definitions Working Group. (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* **69**, 89–95.
- [12] (1998) Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. *Neurobiol. Aging* **19**, 109–116.
- [13] Koric L, Felician O, Ceccaldi M (2011) [Use of CSF biomarkers in the diagnosis of Alzheimer's disease in clinical practice]. *Rev. Neurol. (Paris)* **167**, 474–484.
- [14] Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, Schoonderwaldt HC, Riemenschneider M, De Deyn PP, Bancher C, Cras P, Wiltfang J, Mehta PD, Iqbal K, Pottel H, Vanmechelen E, Vanderstichele H (1999) Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* **52**, 1555–1562.
- [15] Blennow K, Hampel H (2003) CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* **2**, 605–613.
- [16] Craig-Schapiro R, Fagan AM, Holtzman DM (2009) Biomarkers of Alzheimer's Disease. *Neurobiol. Dis.* **35**, 128–140.
- [17] Otto M, Esselmann H, Schulz-Shaeffer W, Neumann M, Schröter A, Ratzka P, Cepek L, Zerr I, Steinacker P, Windl O, Kornhuber J, Kretschmar HA, Poser S, Wiltfang J (2000) Decreased beta-amyloid1-42 in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* **54**, 1099–1102.
- [18] Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Andreasson U, Londos E, Minthon L, Blennow K (2007) Prediction of Alzheimer's disease using the CSF Aβ₄₂/Aβ₄₀ ratio in patients with mild cognitive impairment. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **23**, 316–320.
- [19] Henriques AD, Benedet AL, Camargos EF, Rosa-Neto P, Nóbrega OT (2018) Fluid and imaging biomarkers for Alzheimer's disease: Where we stand and where to head to. *Exp. Gerontol.*
- [20] Mitchell AJ (2009) CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **80**, 966–975.
- [21] Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K (2001) Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci. Lett.* **297**, 187–190.

- [22] Thomann PA, Kaiser E, Schönknecht P, Pantel J, Essig M, Schröder J (2009) Association of total tau and phosphorylated tau 181 protein levels in cerebrospinal fluid with cerebral atrophy in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *J. Psychiatry Neurosci. JPN* **34**, 136–142.
- [23] Tabaraud F, Leman JP, Milor AM, Roussie JM, Barrière G, Tartary M, Boutros-Toni F, Rigaud M (2012) Alzheimer CSF biomarkers in routine clinical setting. *Acta Neurol. Scand.* **125**, 416–423.
- [24] De Riva V, Galloni E, Marcon M, Di Dionisio L, Deluca C, Meligrana L, Bolner A, Perini F (2014) Analysis of combined CSF biomarkers in AD diagnosis. *Clin. Lab.* **60**, 629–634.
- [25] de Jong D, Jansen RWMM, Kremer BPH, Verbeek MM (2006) Cerebrospinal Fluid Amyloid β 42/Phosphorylated Tau Ratio Discriminates Between Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *J. Gerontol. Ser. A* **61**, 755–758.
- [26] Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, Herukka S-K, Flier WM van der, Blankenstein MA, Ewers M, Rich K, Kaiser E, Verbeek M, Tsolaki M, Mulugeta E, Rosén E, Aarsland D, Visser PJ, Schröder J, Marcusson J, Leon M de, Hampel H, Scheltens P, Pirttilä T, Wallin A, Jönhagen ME, Minthon L, Winblad B, Blennow K (2009) CSF Biomarkers and Incipient Alzheimer Disease in Patients With Mild Cognitive Impairment. *JAMA* **302**, 385–393.
- [27] Shaw LM, Korecka M, Clark CM, Lee VM-Y, Trojanowski JQ (2007) Biomarkers of neurodegeneration for diagnosis and monitoring therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.* **6**, 295–303.
- [28] Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, Holtzman DM (2007) Cerebrospinal Fluid tau/ β -Amyloid42 Ratio as a Prediction of Cognitive Decline in Nondemented Older Adults. *Arch. Neurol.* **64**, 343–349.
- [29] Counts SE, Ikonomic MD, Mercado N, Vega IE, Mufson EJ (2017) Biomarkers for the Early Detection and Progression of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics* **14**, 35–53.
- [30] Li G, Sokal I, Quinn JF, Leverenz JB, Brodey M, Schellenberg GD, Kaye JA, Raskind MA, Zhang J, Peskind ER, Montine TJ (2007) CSF tau/Abeta42 ratio for increased risk of mild cognitive impairment: a follow-up study. *Neurology* **69**, 631–639.
- [31] Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka S-K, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, Pirttilä T (2009) Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch. Neurol.* **66**, 382–389.
- [32] Wallin AK, Blennow K, Zetterberg H, Londos E, Minthon L, Hansson O (2010) CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. *Neurology* **74**, 1531–1537.
- [33] Drzezga A (2009) Diagnosis of Alzheimer's Disease with [18F]PET in Mild and Asymptomatic Stages. *Behav. Neurol.* **21**, 101–115.

- [34] Hampel H, Bürger K, Teipel SJ, Bokde ALW, Zetterberg H, Blennow K (2008) Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease*. *Alzheimers Dement.* **4**, 38–48.
- [35] Mosconi L, Berti V, Glodzik L, Pupi A, De Santi S, de Leon MJ (2010) Pre-Clinical Detection of Alzheimer's Disease Using FDG-PET, with or without Amyloid Imaging. *J. Alzheimers Dis. JAD* **20**, 843–854.
- [36] Del Sole A, Malaspina S, Biasina AM (2017) Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Funct. Neurol.* **31**, 205–215.
- [37] Mosconi L, Mistur R, Switalski R, Tsui WH, Glodzik L, Li Y, Pirraglia E, De Santi S, Reisberg B, Wisniewski T, de Leon MJ (2009) FDG-PET changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **36**, 811–822.
- [38] Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE (2012) Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2**,.
- [39] Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, Decarli C (2007) What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology* **69**, 871–877.
- [40] Silverman DHS, Small GW, Chang CY, Lu CS, Aburto MAK de, Chen W, Czernin J, Rapoport SI, Pietrini P, Alexander GE, Schapiro MB, Jagust WJ, Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Alavi A, Clark CM, Salmon E, Leon MJ de, Mielke R, Cummings JL, Kowell AP, Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME (2001) Positron Emission Tomography in Evaluation of Dementia: Regional Brain Metabolism and Long-term Outcome. *JAMA* **286**, 2120–2127.
- [41] Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, Reiman EM, Holthoff V, Kalbe E, Sorbi S, Diehl-Schmid J, Perneczky R, Clerici F, Caselli R, Beuthien-Baumann B, Kurz A, Minoshima S, de Leon MJ (2008) Multicenter Standardized 18F-FDG PET Diagnosis of Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Other Dementias. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **49**, 390–398.
- [42] Haense C, Herholz K, Jagust WJ, Heiss WD (2009) Performance of FDG PET for detection of Alzheimer's disease in two independent multicentre samples (NEST-DD and ADNI). *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **28**, 259–266.
- [43] Frisoni GB, Bocchetta M, Chételat G, Rabinovici GD, de Leon MJ, Kaye J, Reiman EM, Scheltens P, Barkhof F, Black SE, Brooks DJ, Carrillo MC, Fox NC, Herholz K, Nordberg A, Jack CR, Jagust WJ, Johnson KA, Rowe CC, Sperling RA, Thies W, Wahlund L-O, Weiner MW, Pasqualetti P, DeCarli C (2013) Imaging markers for Alzheimer disease. *Neurology* **81**, 487–500.
- [44] Dukart J, Mueller K, Horstmann A, Barthel H, Möller HE, Villringer A, Sabri O, Schroeter ML (2011) Combined Evaluation of FDG-PET and MRI Improves Detection and Differentiation of Dementia. *PLoS ONE* **6**.
- [45] Chételat G, Eustache F, Viader F, De La Sayette V, Pélerin A, Mézenge F, Hannequin D, Dupuy B, Baron J-C, Desgranges B (2005) FDG-PET measurement is more accurate than neuropsychological assessments to

- predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment. *Neurocase* **11**, 14–25.
- [46] Mosconi L, Perani D, Sorbi S, Herholz K, Nacmias B, Holthoff V, Salmon E, Baron J-C, De Cristofaro MTR, Padovani A, Borroni B, Franceschi M, Bracco L, Pupi A (2004) MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology* **63**, 2332–2340.
- [47] Silverman DHS, Small GW, Chang CY, Lu CS, de Aburto MAK, Chen W, Czernin J, Rapoport SI, Pietrini P, Alexander GE, Schapiro MB, Jagust WJ, Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Alavi A, Clark CM, Salmon E, de Leon MJ, Mielke R, Cummings JL, Kowell AP, Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME (2001) Positron Emission Tomography in Evaluation of Dementia: Regional Brain Metabolism and Long-term Outcome. *JAMA* **286**, 2120.
- [48] Yuan Y, Gu Z-X, Wei W-S (2009) 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. *Am. J. Neuroradiol.* **30**, 404–410.
- [49] de Leon MJ, Convit A, Wolf OT, Tarshish CY, DeSanti S, Rusinek H, Tsui W, Kandil E, Scherer AJ, Roche A, Imossi A, Thorn E, Bobinski M, Caraos C, Lesbre P, Schlyer D, Poirier J, Reisberg B, Fowler J (2001) Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-d-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **98**, 10966–10971.
- [50] Smailagic N, Vacante M, Hyde C, Martin S, Ukoumunne O, Sachpekidis C (2015) ¹⁸F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer’s disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst. Rev.* **1**, CD010632.
- [51] Morbelli S, Garibotto V, Giessen EVD, Arbizu J, Chételat G, Drezgza A, Hesse S, Lammertsma AA, Law I, Pappata’ S, Payoux P, Pagani M, Medicine O behalf of the EA of N (2015) A Cochrane review on brain [¹⁸F]FDG PET in dementia: limitations and future perspectives. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **42**, 1487–1491.
- [52] Garibotto V, Herholz K, Boccardi M, Picco A, Varrone A, Nordberg A, Nobili F, Ratib O (2017) Clinical validity of brain fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a biomarker for Alzheimer’s disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol. Aging* **52**, 183–195.
- [53] Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, Kuiper M, Steinling M, Wolters EC, Valk J (1992) Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer’s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **55**, 967–972.
- [54] Ashburner J, Friston KJ (2000) Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage* **11**, 805–821.

- [55] Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM (2010) The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* **6**, 67–77.
- [56] Risacher SL, Saykin AJ (2013) Neuroimaging and Other Biomarkers for Alzheimer's Disease: The Changing Landscape of Early Detection. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **9**, 621–648.
- [57] Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, Robson J, Perry RH, Jaros E, Kalaria RN, O'Brien JT (2009) Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain* **132**, 195–203.
- [58] Karas G, Sluimer J, Goekoop R, Flier W van der, Rombouts S a. RB, Vrenken H, Scheltens P, Fox N, Barkhof F (2008) Amnesic Mild Cognitive Impairment: Structural MR Imaging Findings Predictive of Conversion to Alzheimer Disease. *Am. J. Neuroradiol.* **29**, 944–949.
- [59] Chételat G, Desgranges B, Landeau B, Mézenge F, Poline JB, Sayette V de la, Viader F, Eustache F, Baron J-C (2008) Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain* **131**, 60–71.
- [60] Matsunari I, Samuraki M, Chen W-P, Yanase D, Takeda N, Ono K, Yoshita M, Matsuda H, Yamada M, Kinuya S (2007) Comparison of 18F-FDG PET and Optimized Voxel-Based Morphometry for Detection of Alzheimer's Disease: Aging Effect on Diagnostic Performance. *J. Nucl. Med.* **48**, 1961–1970.
- [61] Kawachi T, Ishii K, Sakamoto S, Sasaki M, Mori T, Yamashita F, Matsuda H, Mori E (2006) Comparison of the diagnostic performance of FDG-PET and VBM-MRI in very mild Alzheimer's disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **33**, 801–809.
- [62] De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H, Convit A, Tarshish CY, Roche A, Tsui WH, Kandil E, Boppana M, Daisley K, Wang GJ, Schlyer D, Fowler J (2001) Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol. Aging* **22**, 529–539.
- [63] Kljajevic V, Grothe MJ, Ewers M, Teipel S (2014) Distinct pattern of hypometabolism and atrophy in preclinical and predementia Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* **35**, 1973–1981.
- [64] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergström M, Savitcheva I, Huang G, Estrada S, Ausén B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Långström B (2004) Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.* **55**, 306–319.
- [65] Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, Tsopelas ND, Lopresti BJ, Ziolkowski S, Bi W, Paljug WR, Debnath ML, Hope CE, Isanski BA, Hamilton RL, DeKosky ST (2008) Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* **131**, 1630–1645.

- [66] Varghese T, Sheelakumari R, James JS, Mathuranath P (2013) A review of neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Neurol. Asia* **18**, 239–248.
- [67] Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, Kumar A, Raymont V, Ravert HT, Dannals RF, Nandi A, Brašić JR, Ye W, Hilton J, Lyketsos C, Kung HF, Joshi AD, Skovronsky DM, Pontecorvo MJ (2010) In Vivo Imaging of Amyloid Deposition in Alzheimer's Disease using the Novel Radioligand [18F]AV-45 (Florbetapir F 18). *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **51**, 913–920.
- [68] Lin K-J, Hsiao I-T, Hsu J-L, Huang C-C, Huang K-L, Hsieh C-J, Wey S-P, Yen T-C (2016) Imaging characteristic of dual-phase (18)F-florbetapir (AV-45/Amyvid) PET for the concomitant detection of perfusion deficits and beta-amyloid deposition in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **43**, 1304–1314.
- [69] Clark DG, Wadley VG, Kapur P, DeRamus TP, Singletary B, Nicholas AP, Blanton PD, Lokken K, Deshpande H, Marson D, Deutsch G (2014) Lexical factors and cerebral regions influencing verbal fluency performance in MCI. *Neuropsychologia* **54**, 98–111.
- [70] Villemagne VL, Ong K, Mulligan RS, Holl G, Pejoska S, Jones G, O'Keefe G, Ackerman U, Tochon-Danguy H, Chan JG, Reiningner CB, Fels L, Putz B, Rohde B, Masters CL, Rowe CC (2011) Amyloid Imaging with 18F-Florbetaben in Alzheimer Disease and Other Dementias. *J. Nucl. Med.* **52**, 1210–1217.
- [71] Barthel H, Gertz H-J, Dresel S, Peters O, Bartenstein P, Buerger K, Hiemeyer F, Wittemer-Rump SM, Seibyl J, Reiningner C, Sabri O, Florbetaben Study Group (2011) Cerebral amyloid- β PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *Lancet Neurol.* **10**, 424–435.
- [72] Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanoiu A, Salmon E, Bastin C, Triau E, Hasselbalch S, Law I, Andersen A, Korner A, Minthon L, Garraux G, Nelissen N, Bormans G, Buckley C, Owenius R, Thurfjell L, Farrar G, Brooks DJ (2010) 18F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: A phase 2 trial. *Ann. Neurol.* **68**, 319–329.
- [73] Cselényi Z, Jönhagen ME, Forsberg A, Halldin C, Julin P, Schou M, Johnström P, Varnäs K, Svensson S, Farde L (2012) Clinical Validation of 18F-AZD4694, an Amyloid- β -Specific PET Radioligand. *J. Nucl. Med.* **53**, 415–424.
- [74] Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee S-Y, Dence CS, Shah AR, LaRossa GN, Spinner ML, Klunk WE, Mathis CA, DeKosky ST, Morris JC, Holtzman DM (2006) Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann. Neurol.* **59**, 512–519.
- [75] Landau S, Thomas B, Thurfjell L, Schmidt M, Margolin R, Mintun M, Pontecorvo M, Baker S, Jagust W (2014) Amyloid PET imaging in Alzheimer's disease: A comparison of three radiotracers. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **41**, 1398–1407.

- [76] Morris E, Chalkidou A, Hammers A, Peacock J, Summers J, Keevil S (2016) Diagnostic accuracy of ¹⁸F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **43**, 374–385.
- [77] Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomquist G, Hagman G, Wall A, Ringheim A, Långström B, Nordberg A (2008) PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol. Aging* **29**, 1456–1465.
- [78] Lewczuk P, Mroczko B, Fagan A, Kornhuber J (2015) Biomarkers of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A current perspective. *Adv. Med. Sci.* **60**, 76–82.
- [79] Ceccaldi M, Jonveaux T, Verger A, Krolak-Salmon P, Houzard C, Godefroy O, Shields T, Perrotin A, Gismondi R, Bullich S, Jovalekic A, Raffa N, Pasquier F, Semah F, Dubois B, Habert M-O, Wallon D, Chastan M, Payoux P, Ceccaldi M, Guedj E, Ceccaldi M, Felician O, Didic M, Gueriot C, Koric L, Kletchkova-Gantchev R, Guedj E, Godefroy O, Andriuta D, Devendeville A, Dupuis D, Binot I, Barbay M, Meyer M-E, Moullard V, Magnin E, Chamard L, Haffen S, Morel O, Drouet C, Boulahdour H, Goas P, Querellou-Lefranc S, Sayette V de la, Cogez J, Branger P, Agostini D, Manrique A, Rouaud O, Bejot Y, Jacqueline Piques A, Dygai-Cochet I, Berriolo-Riedinger A, Moreaud O, Sauvee M, Crépin CG, Pasquier F, Bombois S, Lebouvier T, Mackowiak-Cordoliani M-A, Deramecourt V, Rollin-Sillaire A, Cassagnaud-Thuillet P, Chen Y, Semah F, Petyt G, Krolak-Salmon P, Federico D, Danaila KL, Guilhermet Y, Magnier C, Makaroff Z, Rouch I, Xie J, Roubaud C, Coste M-H, David K, Sarciron A, Waissi AS, Scheiber C, Houzard C, Gabelle-Deloustal A, Bennys K, Marelli C, Touati L, Mariano-Goulart D, Verbizier-Lonjon D de, Jonveaux T, Benetos A, Kearney-Schwartz A, Perret-Guillaume C, Verger A, Vercelletto M, Boutoleau-Bretonniere C, Pouclet-Courtemanche H, Wagemann N, Pallardy A, Hugon J, Paquet C, Dumurgier J, Millet P, Queneau M, Dubois B, Epelbaum S, Levy M, Habert M-O, Novella J-L, Jaidi Y, Papathanassiou D, Morland D, Belliard S, Salmon A, Lejeune F, Hannequin D, Wallon D, Martinaud O, Zarea A, Chastan M, Pariente J, Thalamas C, Galitzky-Gerber M, Ricard A-MT, Calvas F, Rigal E, Payoux P, Hitzel A, Delrieu J, Ousset P-J, Lala F, Sastre-Hengan N, Stephens A, Guedj E (2018) Added value of ¹⁸F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* **14**, 293–305.
- [80] Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, Lee SY, Mach RH, Klunk WE, Mathis CA, DeKosky ST, Morris JC (2006) [¹¹C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* **67**, 446–452.
- [81] Jansen WJ, Ossenkuppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FRJ, Visser PJ (2015) Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia. *JAMA* **313**, 1924–1938.
- [82] Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, Rowe CC (2015) Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol.* **14**, 114–124.

- [83] Villemagne VL, Okamura N (2016) Tau imaging in the study of ageing, Alzheimer's disease, and other neurodegenerative conditions. *Curr. Opin. Neurobiol.* **36**, 43–51.
- [84] Hall B, Mak E, Cervenka S, Aigbirhio FI, Rowe JB, O'Brien JT (2017) In vivo tau PET imaging in dementia: Pathophysiology, radiotracer quantification, and a systematic review of clinical findings. *Ageing Res. Rev.* **36**, 50–63.
- [85] Saint-Aubert L, Lemoine L, Chiotis K, Leuzy A, Rodriguez-Vieitez E, Nordberg A (2017) Tau PET imaging: present and future directions. *Mol. Neurodegener.* **12**,.
- [86] Maass A, Landau S, Baker SL, Horng A, Lockhart SN, La Joie R, Rabinovici GD, Jagust WJ (2017) Comparison of multiple tau-PET measures as biomarkers in aging and Alzheimer's disease. *NeuroImage* **157**, 448–463.
- [87] Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Harada R, Yates P, Pejoska S, Kudo Y, Masters CL, Yanai K, Rowe CC, Villemagne VL (2014) Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using 18F-THK5105 PET. *Brain* **137**, 1762–1771.
- [88] Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, Hampel H, Jagust WJ, Johnson KA, Knopman DS, Petersen RC, Scheltens P, Sperling RA, Dubois B (2016) A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* **87**, 539–547.
- [89] Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ (2013) Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers. *Lancet Neurol.* **12**, 207–216.
- [90] Hardy JA, Higgins GA (1992) Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* **256**, 184–185.
- [91] Knopman DS, Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, Vemuri P, Lowe VJ, Kantarci K, Gunter JL, Senjem ML, Mielke MM, Roberts RO, Boeve BF, Petersen RC (2013) Brain Injury Biomarkers Are Not Dependent on β -amyloid in Normal Elderly. *Ann. Neurol.* **73**, 472–480.
- [92] Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Lowe V, Vemuri P, Mielke MM, Jones DT, Senjem ML, Gunter JL, Gregg BE, Pankratz VS, Petersen RC (2013) Amyloid-first and neurodegeneration-first profiles characterize incident amyloid PET positivity. *Neurology* **81**, 1732–1740.
- [93] Jack CR, Holtzman DM (2013) Biomarker Modeling of Alzheimer's Disease. *Neuron* **80**, 1347–1358.
- [94] Jack CR, Therneau TM, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Lowe VJ, Mielke MM, Vemuri P, Roberts RO, Machulda MM, Senjem ML, Gunter JL, Rocca WA, Petersen RC (2016) Rates of transition between amyloid and neurodegeneration biomarker states and to dementia among non-demented individuals: a population-based cohort study. *Lancet Neurol.* **15**, 56–64.
- [95] Jagust W (2013) Vulnerable Neural Systems and the Borderland of Brain Aging and Neurodegeneration. *Neuron* **77**, 219–234.

- [96] Alexopoulos P, Kriett L, Haller B, Klupp E, Gray K, Grimmer T, Laskaris N, Förster S, Perneczky R, Kurz A, Drzezga A, Fellgiebel A, Yakushev I (2014) Limited agreement between biomarkers of neuronal injury at different stages of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* **10**, 684–689.
- [97] Besson FL, Joie RL, Dœuvre L, Gaubert M, Mézenge F, Egret S, Landeau B, Barré L, Abbas A, Ibazizene M, Sayette V de L, Desgranges B, Eustache F, Chételat G (2015) Cognitive and Brain Profiles Associated with Current Neuroimaging Biomarkers of Preclinical Alzheimer's Disease. *J. Neurosci.* **35**, 10402–10411.
- [98] Caroli A, Frisoni GB (2010) The dynamics of Alzheimer's disease biomarkers in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative cohort. *Neurobiol. Aging* **31**, 1263–1274.
- [99] Meguro K, LeMestric C, Landeau B, Desgranges B, Eustache F, Baron J (2001) Relations between hypometabolism in the posterior association neocortex and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: a PET/MRI correlative study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **71**, 315–321.
- [100] Karow DS, McEvoy LK, Fennema-Notestine C, Hagler DJ, Jennings RG, Brewer JB, Hoh CK, Dale AM (2010) Relative Capability of MR Imaging and FDG PET to Depict Changes Associated with Prodromal and Early Alzheimer Disease. *Radiology* **256**, 932–942.
- [101] Aziz A-L, Giusiano B, Joubert S, Duprat L, Didic M, Gueriot C, Koric L, Boucraut J, Felician O, Ranjeva J-P, Guedj E, Ceccaldi M (2017) Difference in imaging biomarkers of neurodegeneration between early and late-onset amnesic Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* **54**, 22–30.
- [102] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* **12**, 189–198.
- [103] Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B (2000) The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* **55**, 1621–1626.
- [104] Reitan RM (1955) The relation of the trail making test to organic brain damage. *J. Consult. Psychol.* **19**, 393–394.
- [105] Barbeau E, Didic M, Tramon E, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, Ceccaldi M, Poncet M (2004) Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology* **62**, 1317–1322.
- [106] Thomas-Antérion C, Puel M (2006) *La mémoire collective, mémoire des événements publics et des célébrités : les batteries EVE30 et TOP30*, , Marseille.
- [107] Deloche G, Hannequin D (1997) *DO 80, épreuve de dénomination orale d'images*, , Paris.
- [108] Benton AL, Varney NR, Hamsher K deS (1978) Visuospatial Judgment: A Clinical Test. *Arch. Neurol.* **35**, 364–367.
- [109] Rey A, de MORSIER null (1960) [Test for the examination of constructional apraxia]. *Rev. Neurol. (Paris)* **102**, 653–656.

- [110] Mahieux-Laurent F, Fabre C, Galbrun E, Dubrulle A, Moroni C (2009) Validation d'une batterie brève d'évaluation des praxies gestuelles pour consultation Mémoire. Évaluation chez 419 témoins, 127 patients atteints de troubles cognitifs légers et 320 patients atteints d'une démence. *Httpwwwwem-Premiumcomdatarevues00353787v165i6-7S0035378708006784*.
- [111] Chételat G (2018) Multimodal Neuroimaging in Alzheimer's Disease: Early Diagnosis, Physiopathological Mechanisms, and Impact of Lifestyle. *J. Alzheimers Dis. JAD*.
- [112] Chen K, Ayutyanont N, Langbaum JBS, Fleisher AS, Reschke C, Lee W, Liu X, Alexander GE, Bandy D, Caselli RJ, Reiman EM (2012) Correlations between FDG PET glucose uptake-MRI gray matter volume scores and apolipoprotein E ϵ 4 gene dose in cognitively normal adults: a cross-validation study using voxel-based multi-modal partial least squares. *Neuroimage* **60**, 2316–2322.
- [113] Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, Hölttä M, Rosén C, Olsson C, Strobel G, Wu E, Dakin K, Petzold M, Blennow K, Zetterberg H (2016) CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* **15**, 673–684.
- [114] Schipke CG, Koglin N, Bullich S, Joachim LK, Haas B, Seibyl J, Barthel H, Sabri O, Peters O (2017) Correlation of florbetaben PET imaging and the amyloid peptide A β 42 in cerebrospinal fluid. *Psychiatry Res.* **265**, 98–101.
- [115] Edison P, Archer HA, Hinz R, Hammers A, Pavese N, Tai YF, Hotton G, Cutler D, Fox N, Kennedy A, Rossor M, Brooks DJ (2007) Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [11C]PIB and [18F]FDG PET study. *Neurology* **68**, 501–508.
- [116] Lowe VJ, Weigand SD, Senjem ML, Vemuri P, Jordan L, Kantarci K, Boeve B, Jack CR, Knopman D, Petersen RC (2014) Association of hypometabolism and amyloid levels in aging, normal subjects. *Neurology* **82**, 1959–1967.
- [117] Bischof GN, Jessen F, Fließbach K, Dronse J, Hammes J, Neumaier B, Onur O, Fink GR, Kukulja J, Drzezga A, van Eimeren T (2016) Impact of tau and amyloid burden on glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **3**, 934–939.

ANNEXES

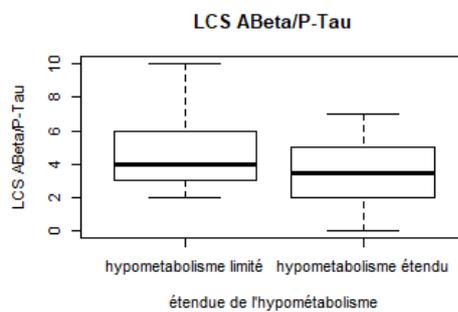
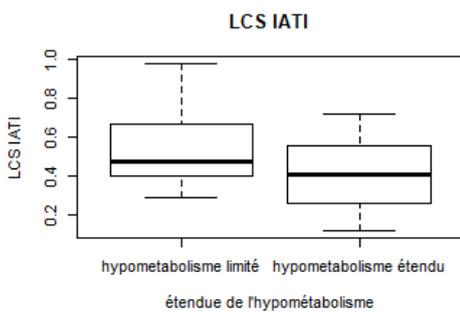
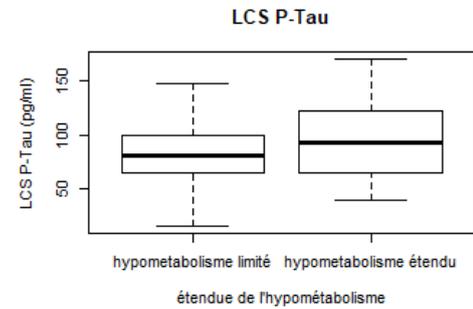
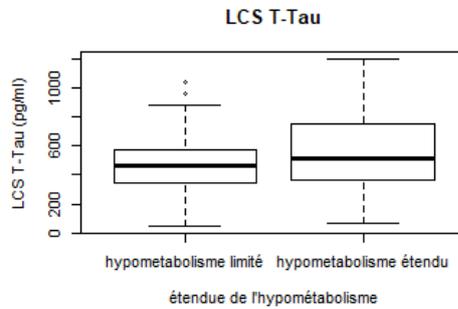
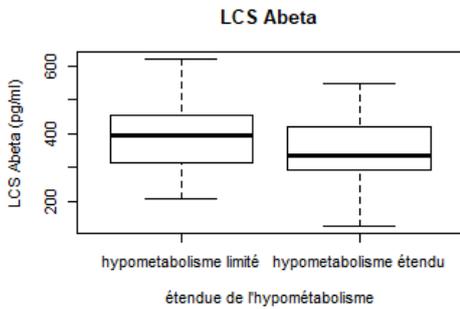
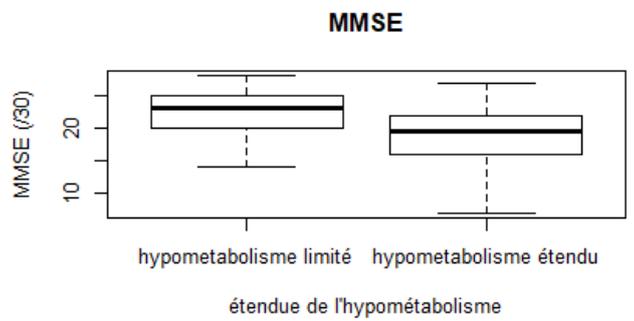
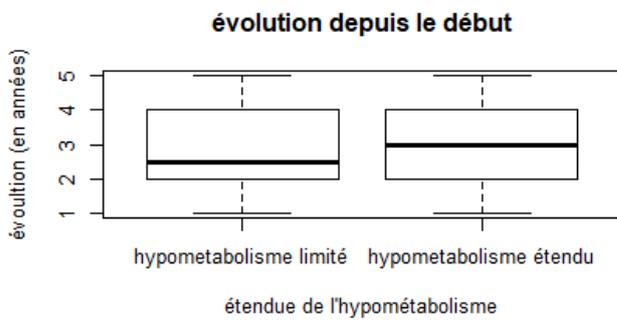
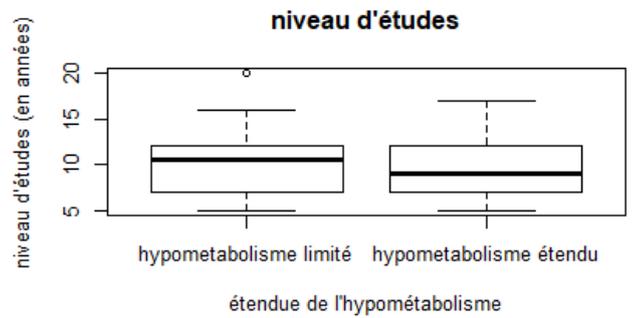
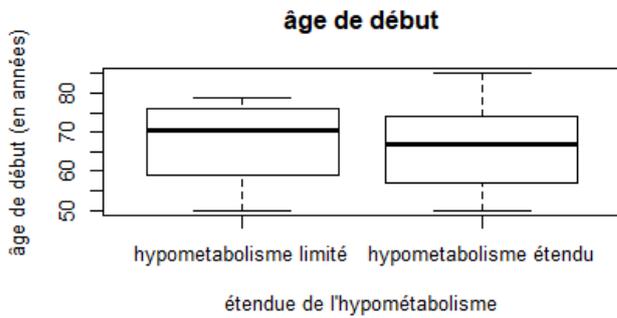
Annexe 1 : Tableau des analyses individuelles des données d'imagerie TEP-¹⁸FDG et IRM chez nos 52 patients en comparaison d'un groupe de l'ensemble des sujets témoins sains.

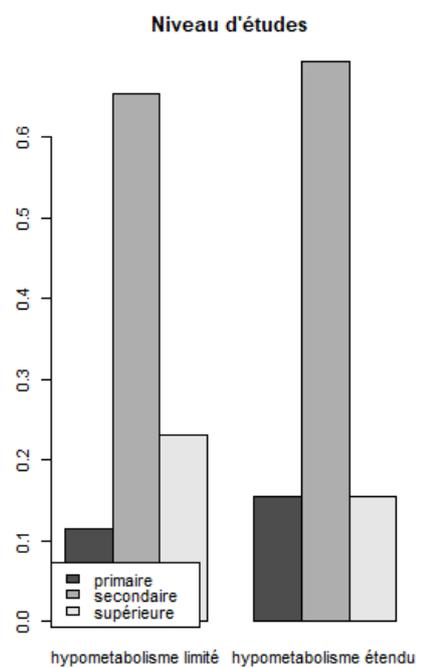
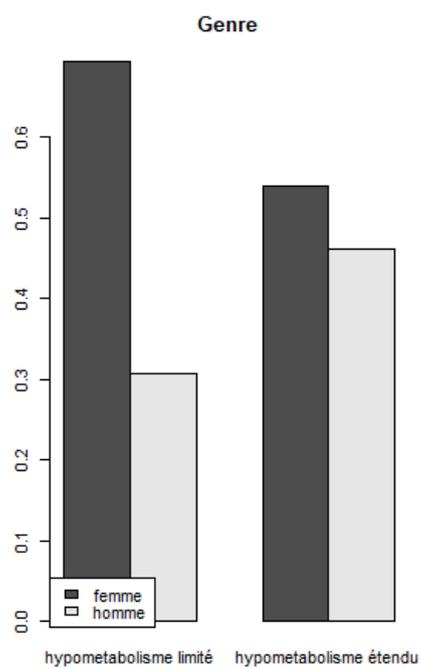
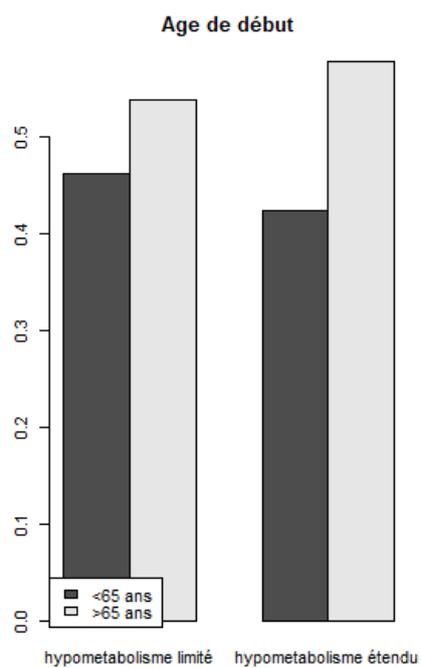
Etendue des voxels significatifs en mm³, correspondant à la somme des voxels des clusters contenant au moins 97 voxels dans les images TEP-¹⁸FDG et 34 voxels dans les images IRM ; analyse individuelle en « cerveau entier » entre un patient et le groupe des sujets sains ; 1 voxel = 8mm³ ; T-score = 3,16.

Patients	en TEP-¹⁸FDG	en IRM
1	168	516
2	0	0
3	106	286
4	0	296
5	8909	4549
6	9983	3475
7	6158	177
8	115	857
9	731	611
10	2550	158
11	3432	3887
12	9191	1056
13	4053	5526
14	203	0
15	2316	5912
16	912	574
17	3450	1370
18	1161	633
19	1499	279
20	2347	1004
21	10422	5499
22	1799	86
23	2242	294
24	3596	3902
25	850	2038
26	2514	2407
27	2695	7425
28	3656	2452
29	168	398
30	382	38
31	4936	367

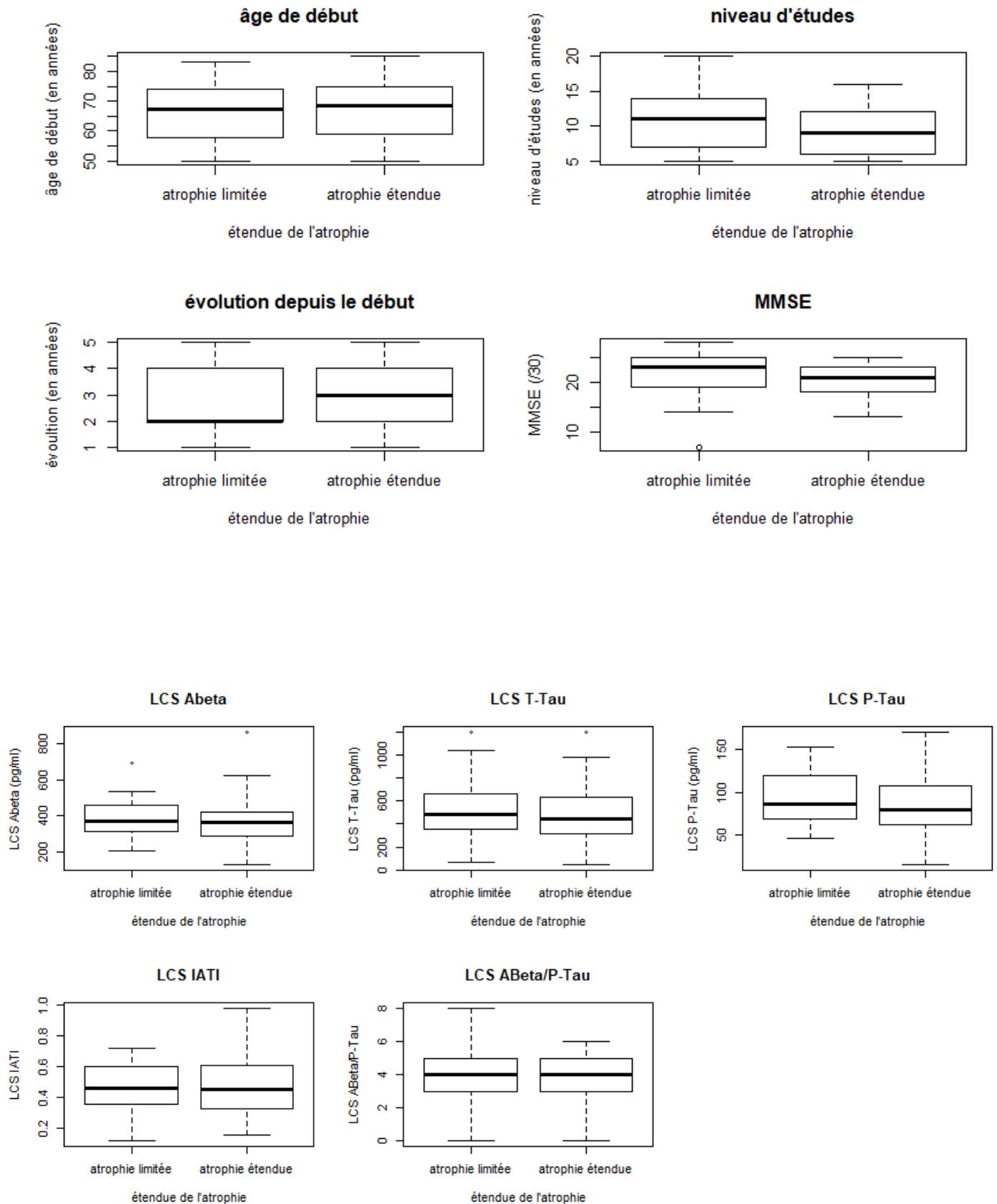
32	1027	35
33	0	88
34	4091	448
35	5476	1075
36	0	0
37	0	0
38	628	942
39	2529	81
40	1745	1798
41	98	0
42	2450	139
43	552	382
44	0	35
45	2453	1877
46	1158	955
47	1677	151
48	3997	699
49	6212	465
50	4249	3332
51	0	1224
52	3621	45

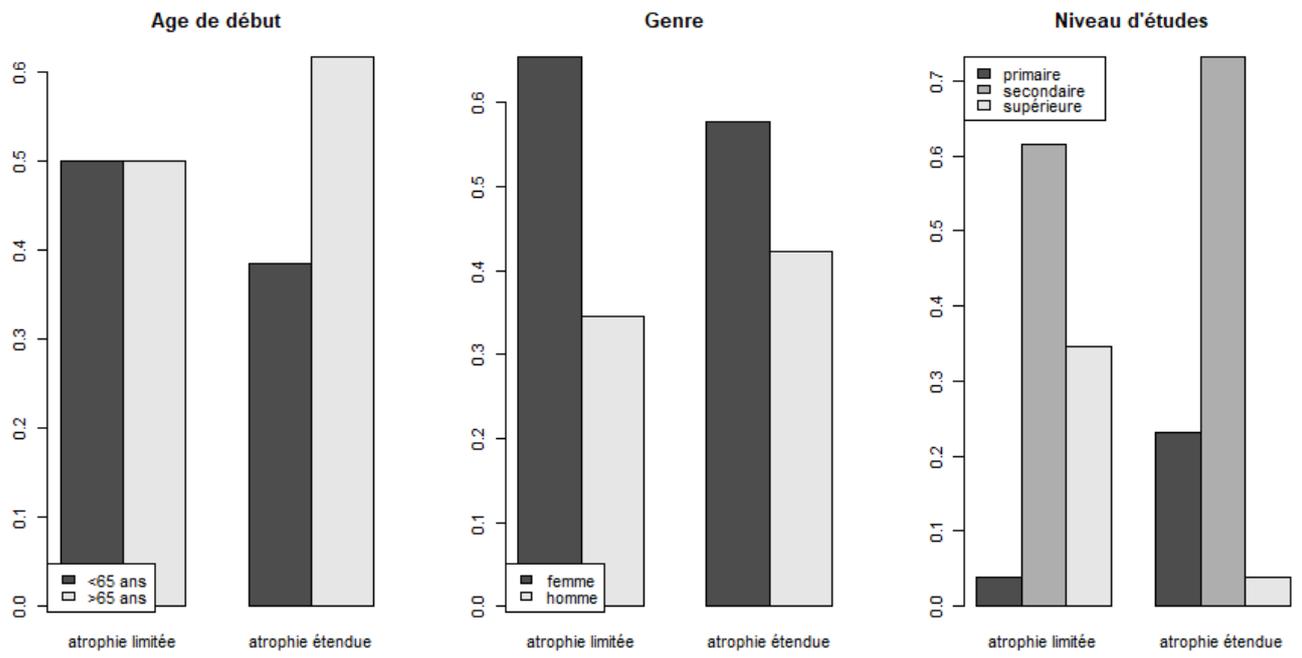
Annexe 2 : Représentations graphiques des comparaisons des différentes variables entre les groupes séparés selon l'hypométabolisme



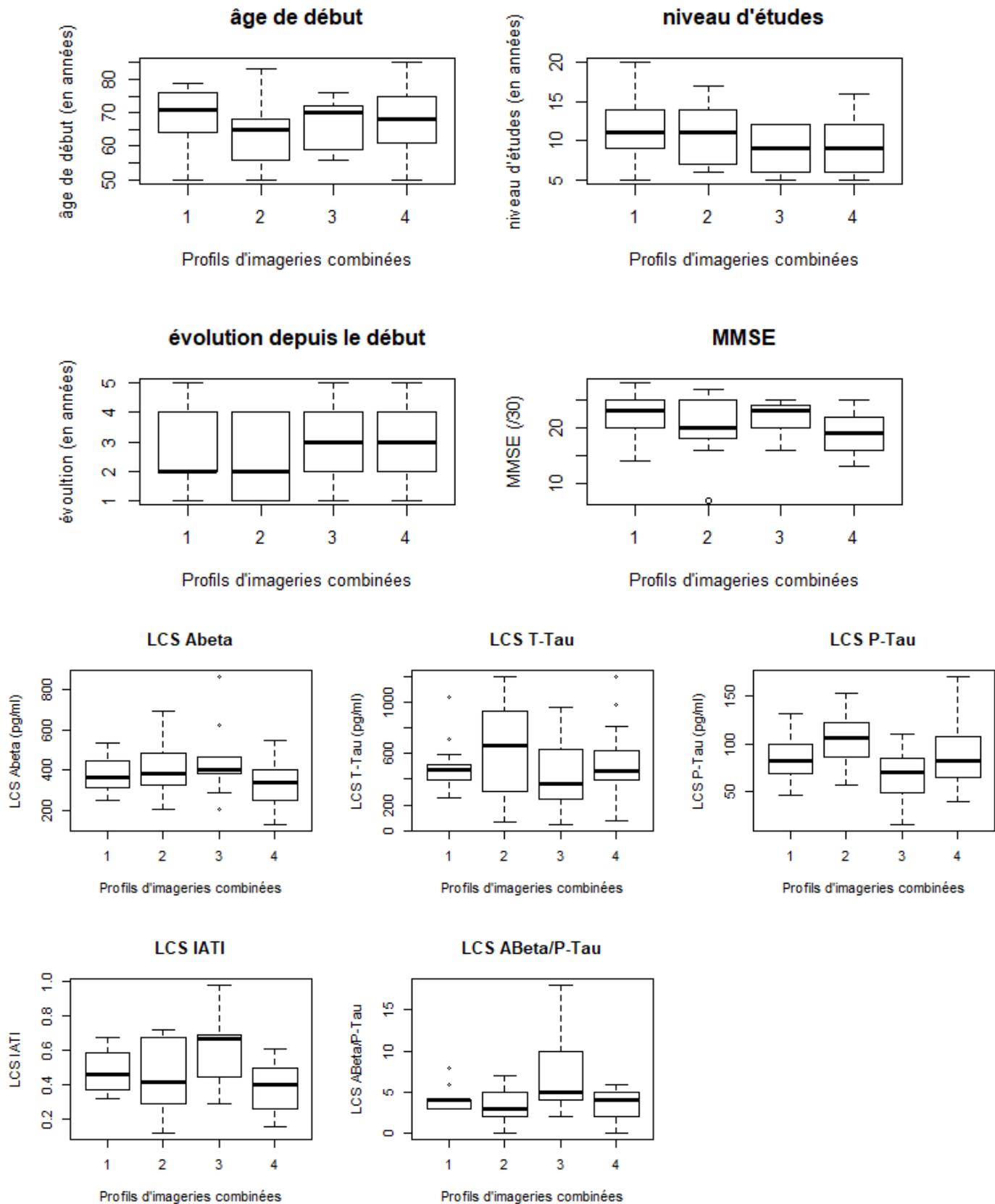


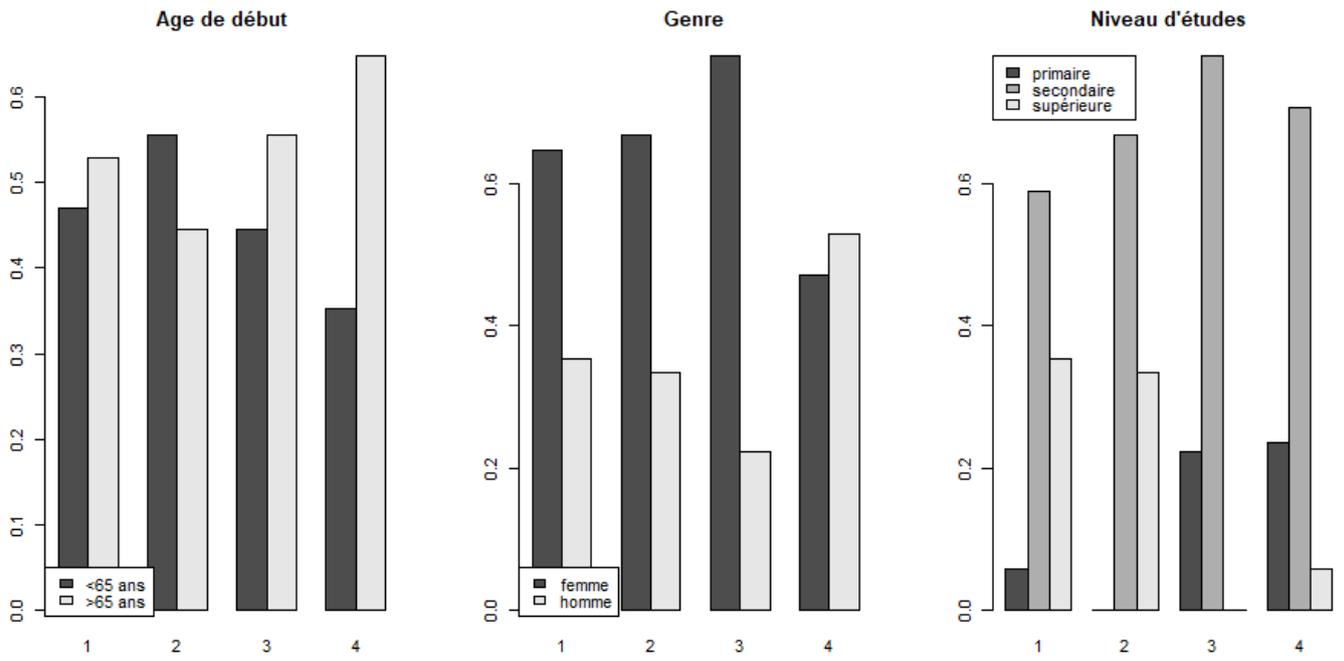
Annexe 3 : Représentations graphiques des comparaisons des différentes variables entre les groupes séparés selon l'atrophie





Annexe 4 : Représentations graphiques des comparaisons des différentes variables entre les groupes séparés selon leur profil d'imagerie combinées

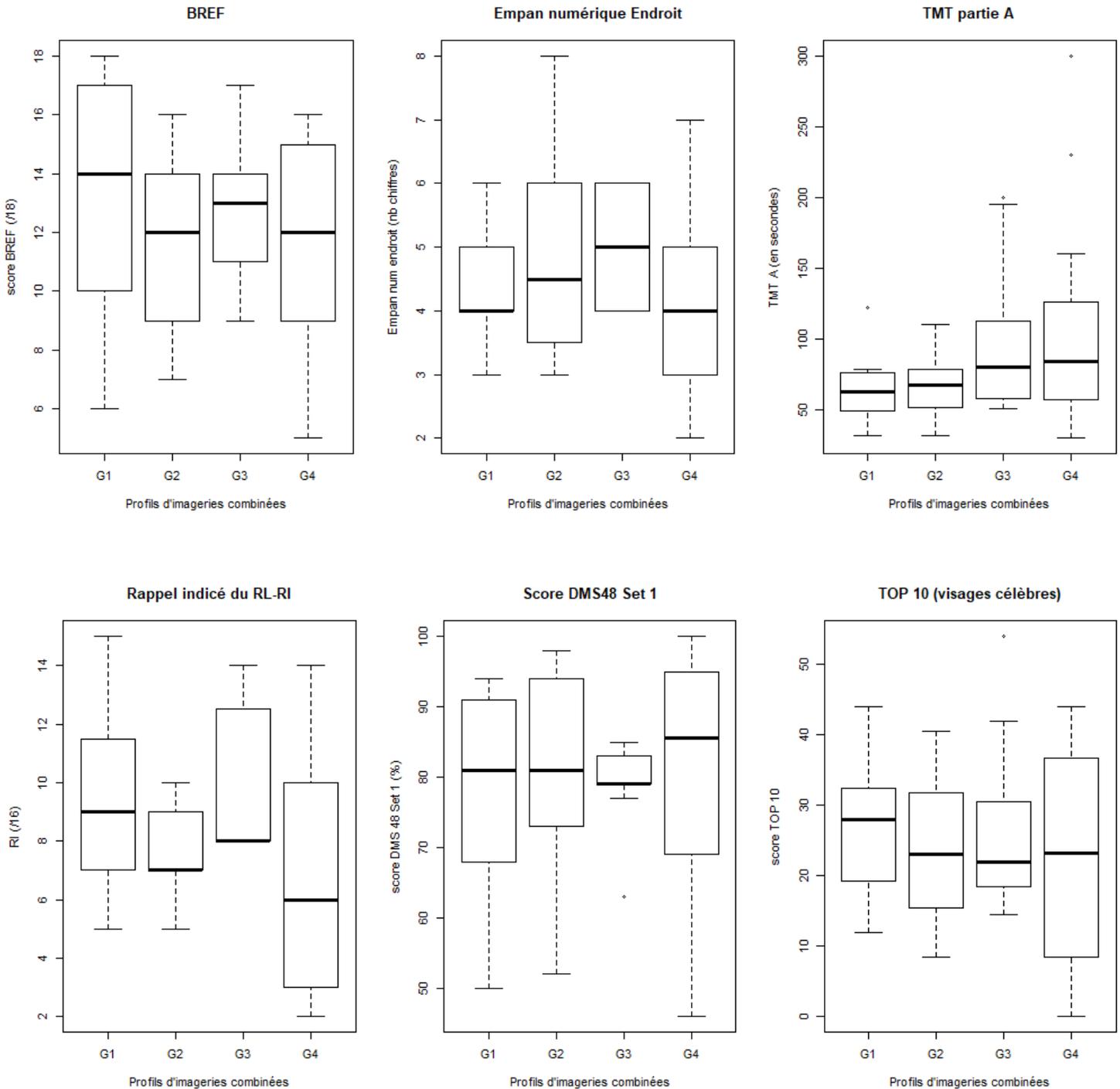


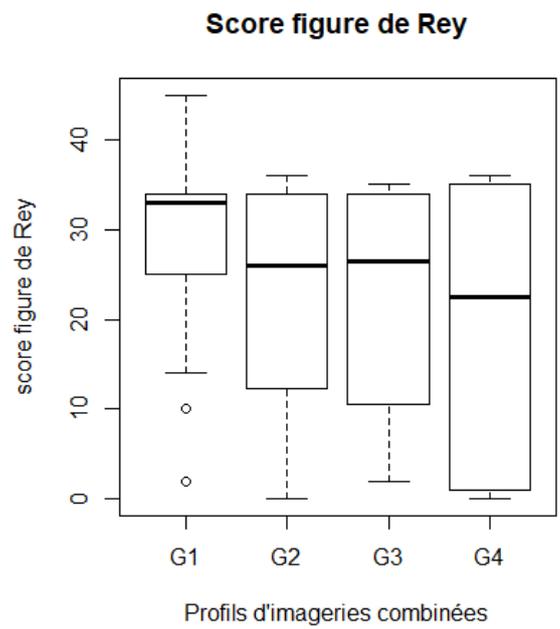
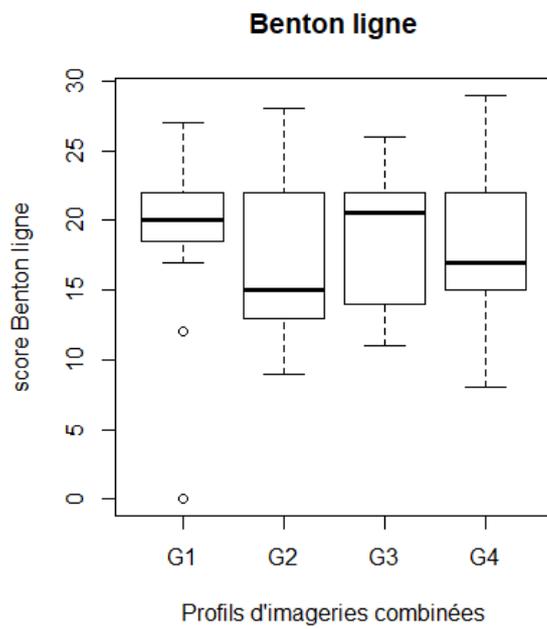
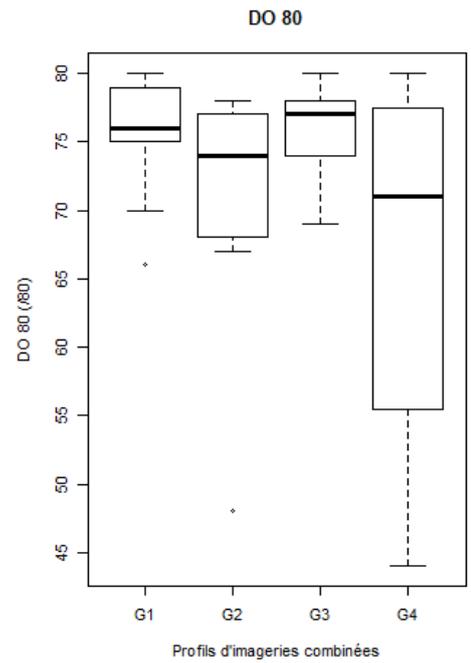
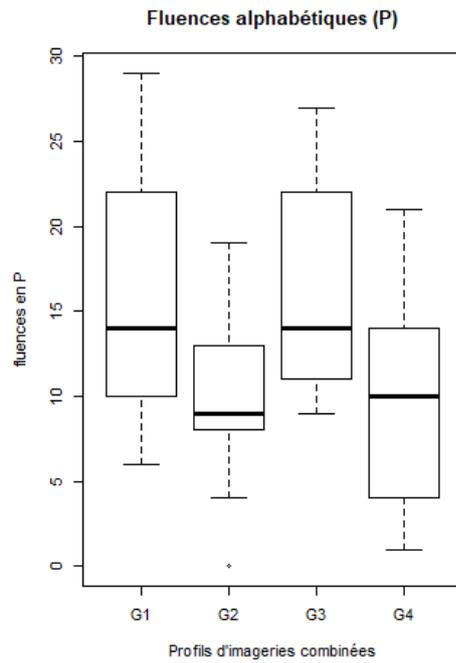
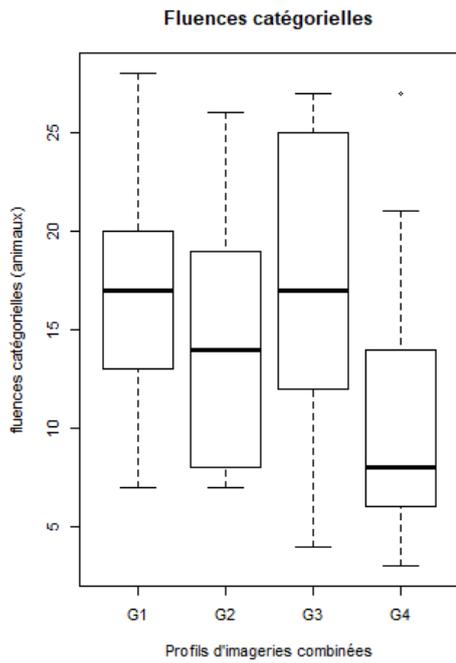


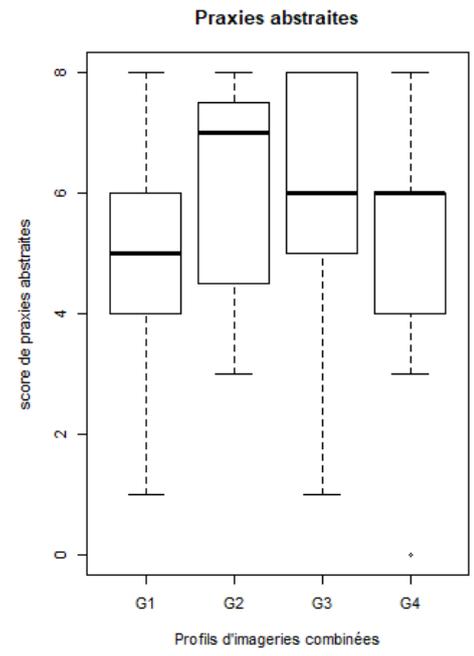
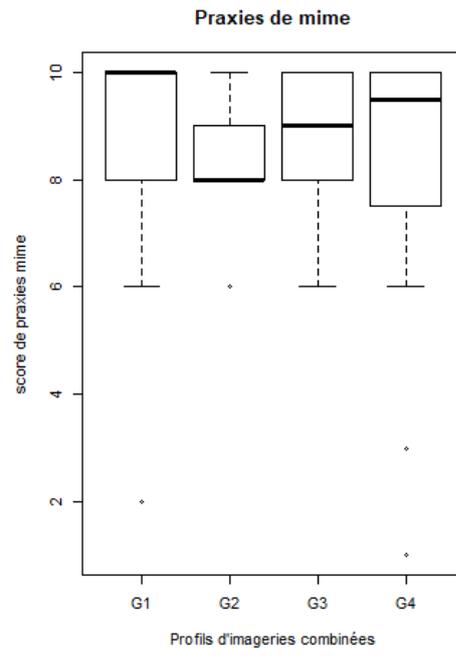
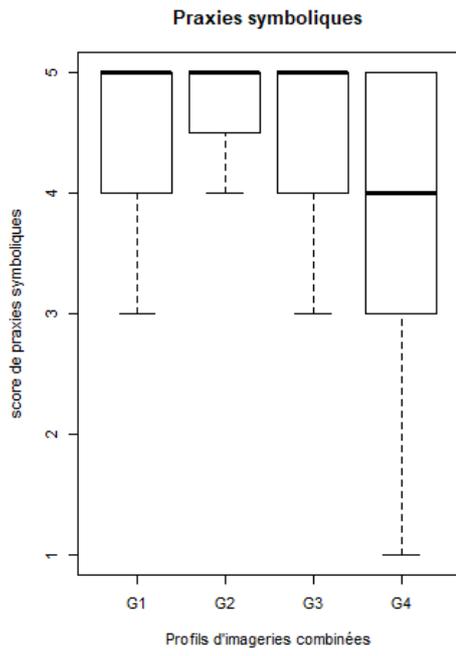
1 : atrophie limitée-hypométabolisme limité ; 2 : atrophie limitée-hypométabolisme étendu
 3 : atrophie étendue-hypométabolisme limité ; 4 : atrophie étendue-hypométabolisme étendu

Annexe 5 : Représentations graphiques des comparaisons entre les résultats de différents tests neuropsychologiques en fonction des 4 profils d'imageries combinées.

Aucun résultat n'est statistiquement significatif (test de comparaison non-paramétrique de Kruskal Wallis pour les variables quantitatives et test exact de Fisher pour les variables qualitatives).





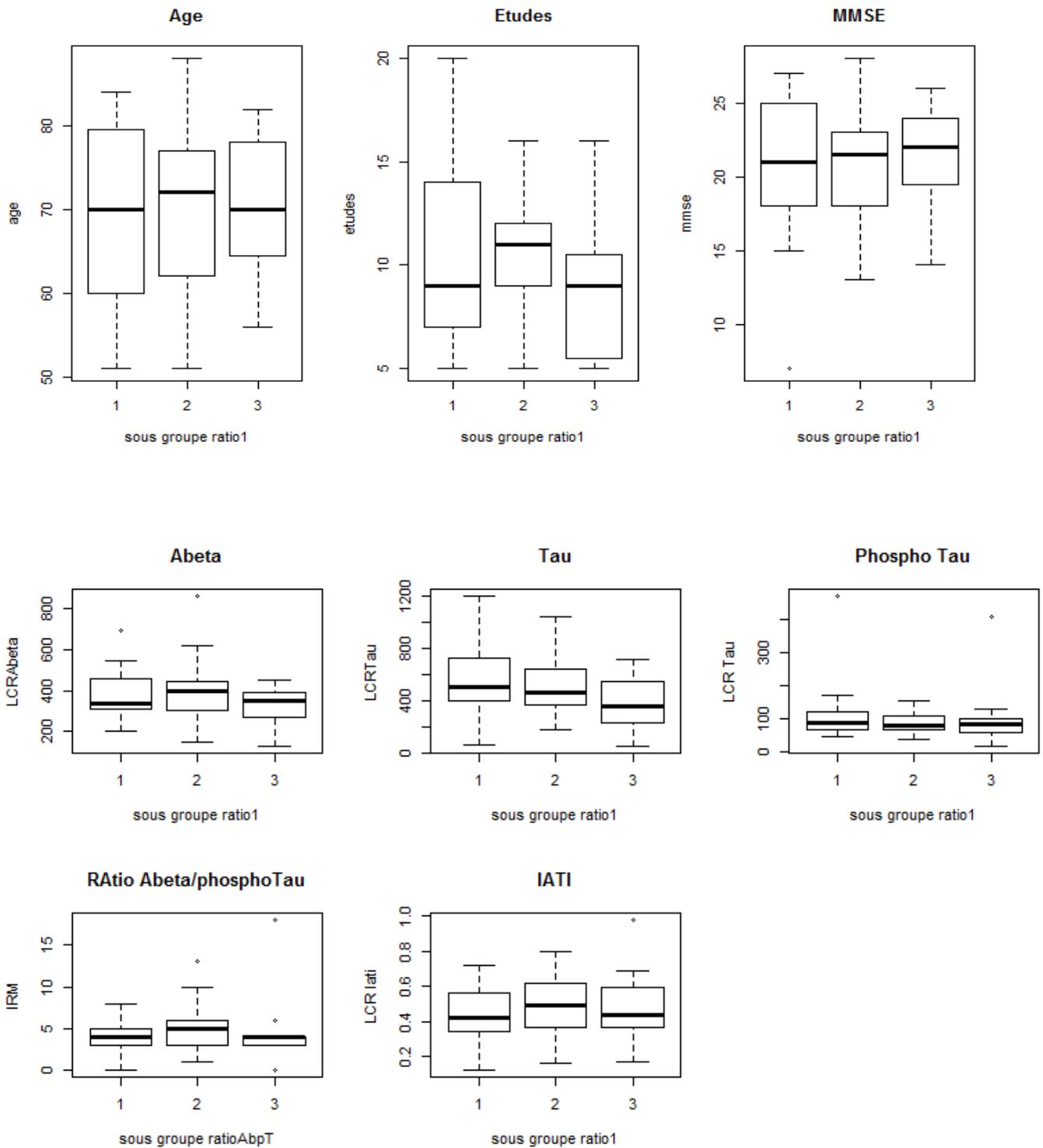


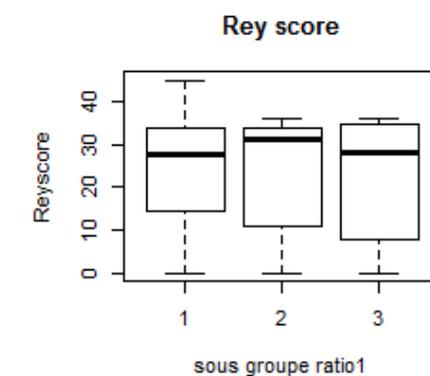
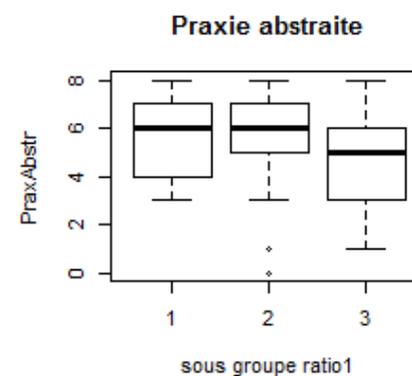
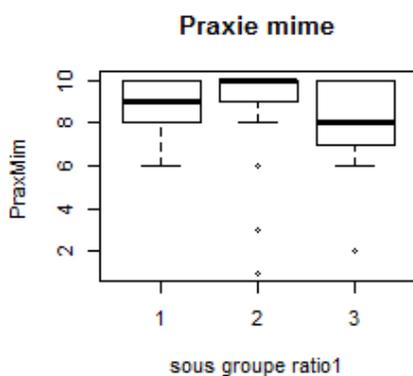
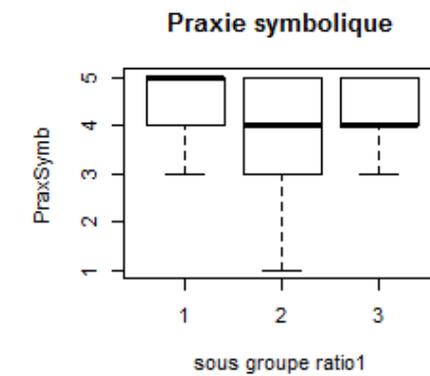
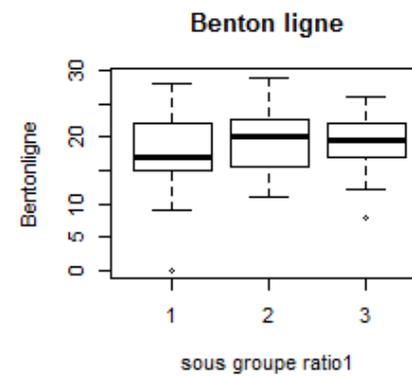
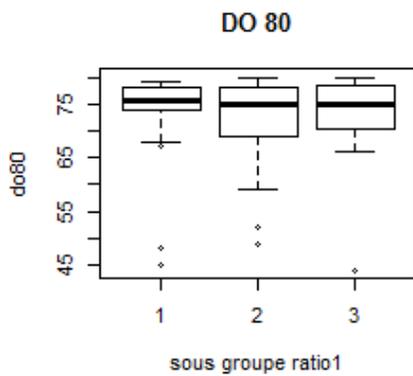
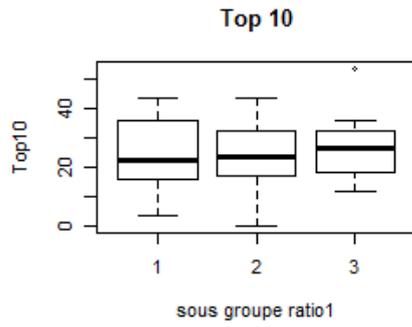
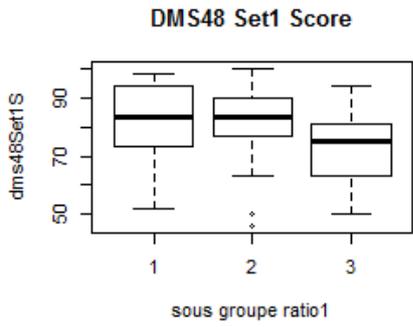
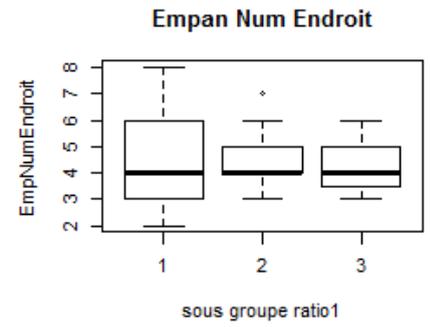
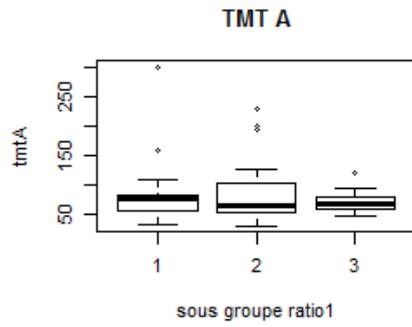
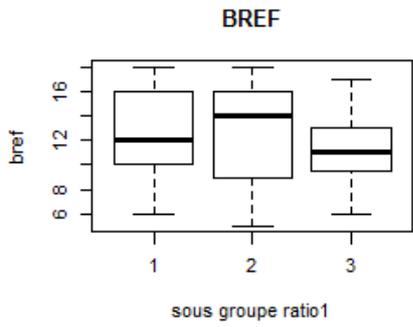
Annexe 6 : Résultats de la comparaison des différentes variables entre les sous-groupes du ratio 1

- La moyenne des différentes variables a été calculée dans chaque groupe.
L'analyse statistique a été effectuée par une ANOVA suivi d'un test post hoc de Tuckey.

Variables/Ratio1	Moyennes			p-value		
	G1	G2	G3	2-1	3-1	3-2
Age de début (années)	68,8	69,5	70,4	0,97	0,91	0,97
Années d'études	10,5	10,2	8,8	0,96	0,44	0,56
MMSE (/30)	20,6	20,8	21,1	0,99	0,96	0,98
BREF	12,3	12,8	11,3	0,89	0,71	0,46
DMS48 Set1	81,2	80,3	71,7	0,98	0,21	0,27
TOP 10	23,4	25,5	27,1	0,87	0,74	0,94
Empan Num Endroit	4,5	4,5	4,2	0,99	0,79	0,75
TMTA	86,2	87,3	73,2	0,99	0,84	0,80
DO80	72,2	71,8	71,7	0,99	0,99	0,99
Benton Ligne	17,4	19,3	18,7	0,60	0,85	0,96
Praxies Symboliques	4,6	3,9	4,3	0,09	0,66	0,64
Praxies de mime	8,8	8,7	7,6	0,99	0,36	0,39
Praxies abstraites	5,7	5,4	4,9	0,91	0,57	0,77
Score figure de Rey	24,2	23,1	22,1	0,97	0,94	0,99
Aβ42 dans le LCS (pg/ml)	388,8	395,6	322,5	0,98	0,38	0,29
T-Tau dans le LCS (pg/ml)	595,5	543,5	371	0,82	0,09	0,22
P-Tau dans le LCS (pg/ml)	113	87,2	108,2	0,53	0,99	0,74
Ratio Aβ/P-Tau dans le LCS	3,9	4,7	4,7	0,69	0,78	1
IATI dans le LCS	0,4	0,5	0,5	0,79	0,74	0,98

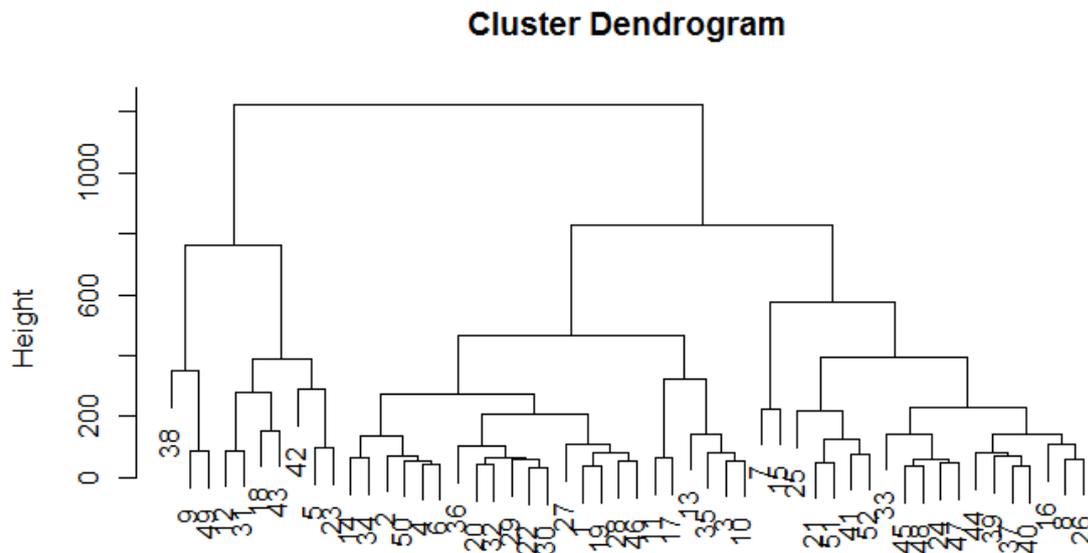
- Représentations graphiques de la distribution des différentes variables en fonction des sous-groupes du ratio1.





Annexe 7 : Classification en cluster hiérarchique

Nous avons appliqué une analyse en cluster hiérarchisé à notre population de patients à partir des variables décrites précédemment. Nous obtenons l'arbre suivant.



Si on coupe au niveau de la séparation en 3 branches, on obtient 3 groupes : le groupe 1 est composé de 23 patients, le groupe 2 est composé de 10 patients et le groupe 3 est composé de 19 patients.

La moyenne du ratio 1 était de -0.23 dans le groupe 1, -0.49 dans le groupe 2 et de -0.07 dans le groupe 3. L'analyse statistique par ANOVA et test post hoc de Tuckey ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes.

ABREVIATIONS

MA : Maladie d'Alzheimer

MCI : Mild Cognitive Impairment (Troubles cognitifs Légers)

DLFT : Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale

LCS : Liquide Cérébrospinal

A β 42 : peptide amyloïde beta-42

T-Tau : protéine Tau totale

P-Tau : protéine Tau phosphorylée

IATI : Innotest Amyloïde Tau Index

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TEP-¹⁸FDG : Tomographie par Emission de Positons-¹⁸Fluorodesoxyglucose

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) est la première cause de démence neurodégénérative. Les biomarqueurs de MA sont classiquement décomposés en biomarqueurs de pathologie amyloïde (A β 42 dans le LCS (liquide cébrospinal), charge amyloïde en PET-amyloïde), biomarqueurs de pathologie Tau (Tau phosphorylée dans le LCS et rétention du traceur en PET-Tau) et biomarqueurs de neurodégénérescence (Tau totale dans le LCS, IRM et TEP-¹⁸FDG). Les biomarqueurs de neurodégénérescence sont utilisés en pratique courante dans le diagnostic de la MA.

Dans ce travail, nous avons réalisé une étude ayant pour objectif d'évaluer les contributions respectives de deux biomarqueurs de neurodégénérescence (IRM structurale et TEP-¹⁸FDG) dans les processus de dégénérescence, chez des patients atteints de démence légère de type MA.

L'étendue de l'atrophie en IRM et de l'hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG a été évaluée individuellement chez chaque patient, en utilisant une analyse basée sur les voxels selon une approche en cerveau entier, puis comparée à celle des sujets sains. Les patients ont été divisés en groupes distincts en fonction de leur étendue d'atrophie d'une part et de leur étendue d'hypométabolisme d'autre part, puis de leur profil d'imagerie combinant le profil de ces deux biomarqueurs. Les patients ont ensuite été comparés en termes de caractéristiques démographiques, cognitives globales et des biomarqueurs du LCS selon chaque dichotomie.

Nous avons montré que dans la MA au stade de démence légère, l'IRM structurale et la TEP-¹⁸FDG reflétaient des processus pathologiques distincts et composites impliqués dans la neurodégénérescence. L'étendue de l'hypométabolisme en TEP-¹⁸FDG était associée aux processus pathologiques et à la sévérité clinique de la MA, tandis que l'étendue de l'atrophie en IRM semblait être influencée par d'autres facteurs que les processus de MA, tels que la réserve cognitive via l'éducation. Ces deux biomarqueurs de neurodégénérescence ne seraient donc pas interchangeable et nécessiteraient d'être considérés en combinaison plutôt que de façon isolée.

MOTS-CLÉS : Maladie d'Alzheimer ; Démence ; Biomarqueurs de neuro-imagerie ; Imagerie par résonance magnétique ; Imagerie par tomographie par émission de positons.