



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Journée du président – Décembre 2011

Diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer

Early diagnosis of Alzheimer's disease

L. Saint-Aubert^{a,b,c}, M. Puel^{a,b,d}, F. Chollet^{a,b,d}, J. Pariente^{a,*,b,d}

^a Inserm, imagerie cérébrale et handicaps neurologiques UMR 825, CHU Purpan, place du Docteur-Baylac, 31059 Toulouse cedex 9, France

^b Université de Toulouse, UPS, imagerie cérébrale et handicaps neurologiques UMR 825, CHU Purpan, place du Docteur-Baylac, 31059 Toulouse cedex 9, France

^c Université de Toulouse, UPS, centre de recherche cerveau et cognition, France, CNRS, CerCo, UMR 5549, CHU Purpan, 31052 Toulouse, France

^d Service de neurologie, pôle neurosciences, centre hospitalier universitaire de Toulouse, CHU Purpan, place du Docteur-Baylac, 31059 Toulouse cedex 9, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
 Disponible sur Internet le
 16 septembre 2012

Mots clés :
 Alzheimer
 IRM
 PET scan
 Amyloïde
 Biomarqueurs

Keywords:
 Alzheimer
 MRI
 PET (positron emission tomography)
 Amyloid
 Biological markers

RÉSUMÉ

Introduction. – Le diagnostic de maladie d'Alzheimer (MA) ne peut être établi avec certitude que grâce à des preuves anatomopathologiques ou la découverte de mutations génétiques. Les critères diagnostiques actuels s'appuient sur des outils d'imagerie et biologiques innovants, afin de détecter les signes de la pathologie dès les stades les plus précoces, et ce avec les meilleures sensibilité et spécificité possibles.

État des connaissances. – Les progrès en neuro-imagerie ont permis de développer différents outils d'aide au diagnostic, comme l'évaluation de l'atrophie cérébrale en imagerie par résonance magnétique (IRM), et l'étude du métabolisme cérébral en tomographie par émission de positons (TEP). De plus, l'utilisation des marqueurs biologiques in vivo, combinée aux critères cliniques, permet de discriminer les patients à des stades de plus en plus précoces. C'est le cas de l'étude des concentrations en protéines tau et bêta-amyloïde dans le liquide céphalo-rachidien, et de la fixation de radioligands spécifiques de l'amyloïde.

Perspectives, conclusions. – Les outils d'aide au diagnostic sont de plus en plus nombreux et performants. Au vu de l'hétérogénéité clinique des patients, il apparaît essentiel d'associer différentes méthodes d'investigation pour pouvoir poser un diagnostic le plus précoce et le plus fiable possible.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

ABSTRACT

Introduction. – Diagnosis of Alzheimer's disease (AD) remains difficult to establish, and can only be considered as certain thanks to anatomopathological evidence, or genetic mutations. Current diagnostic criteria rely on innovative imaging and biological tools, in order to detect pathological cues from very early stages, and with best sensibility and sensitivity.

State of art. – Advances in neuro-imaging enabled the development of different tools to help establishing the diagnosis, such as cerebral atrophy assessment on magnetic resonance imaging (MRI), and cerebral metabolism study on positron emission tomography (PET). Besides, the increasing use of in vivo biological markers, combined to clinical criteria,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jeremie.pariente@inserm.fr (J. Pariente).

0035-3787/\$ – see front matter © 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

doi:10.1016/j.neurol.2012.07.006

enables to discriminate patients from healthy controls at even earlier stages. This includes studies on tau and beta-amyloid proteins concentrations in the cerebrospinal fluid, and amyloid-specific radioligands uptake. Familial forms of Alzheimer represent a great model for studying early or even pre-symptomatic AD, as genetic analyses constitute a diagnosis of certainty, even though they usually evolve earlier and faster.

Perspectives, conclusion. – Diagnostic tools are more and more numerous and performant. According to patients' clinical heterogeneity, it appears essential to associate different method to investigate, in order to make a diagnosis as early and as reliable as possible.

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) constitue un véritable problème de santé publique, puisque cette pathologie neurodégénérative représente la plus grande cause de démence chez les sujets âgés. Malgré cela, le diagnostic fiable des formes sporadiques de MA demeure difficile (Jagust et al., 2007). À ce jour, seules les preuves anatomopathologiques obtenues après biopsie ou autopsie cérébrales ou la découverte d'une mutation spécifique permettent d'établir un diagnostic de certitude. On parle de MA prodromale lorsqu'apparaissent les premiers troubles cognitifs alors que l'autonomie est préservée. Les premiers symptômes sont le plus souvent mnésiques, mais peuvent également être linguistiques, gnosiques ou praxiques. Depuis plusieurs années, les critères diagnostiques ont été régulièrement revisités, afin d'en améliorer leur spécificité et sensibilité. Ainsi le curseur du diagnostic est passé en quelques années du stade démentiel au stade prodromal. Depuis les critères diagnostiques de démence de type Alzheimer définis par McKhann et collaborateurs en 1984 (McKhann et al., 1984), dont la spécificité et/ou la sensibilité restaient faibles (70 % et 81 % en moyenne, respectivement, Knopman et al., 2001), le développement de la neuro-imagerie et de marqueurs biologiques in vivo ont donné naissance à des critères de diagnostic plus précoces, combinant les marqueurs cliniques, biologiques, et d'imagerie (McKhann et al., 1984 ; Dubois et al., 2009). L'intérêt de ces nouveaux critères est de pouvoir détecter les signes d'une MA dès les premiers stades, avant que l'altération cognitive n'ait de répercussion sur l'autonomie (stade prodromal) (Dubois et al., 2010). Il semble également possible de faire un diagnostic à un stade présymptomatique (Aisen et al., 2010).

Pouvoir diagnostiquer une MA de façon la plus précoce et la plus fiable possible présente plusieurs intérêts. C'est essentiel pour les cliniciens de pouvoir apporter des réponses précises aux patients qui viennent consulter. Cela permet également de proposer aux patients une prise en charge, notamment en participant à des essais thérapeutiques, dans l'espoir de ralentir au plus tôt la progression de la maladie, lorsque l'autonomie est encore intacte. Ainsi, lorsque des traitements révélés efficaces auront été développés, il sera possible de les proposer à ces patients qui n'ont pas ou peu de troubles.

Il existe une corrélation entre l'atrophie cérébrale et l'apparition des symptômes (Desikan et al., 2008 ; de Toledo-Morrell et al., 2004). Une même corrélation existe avec l'hypométabolisme (Landau et al., 2009 ; Jagust et al., 2009) et le dépôt des dégénérescences neurofibrillaires (DNF). Cela a bien été démontré dans les travaux de Braak et Braak (Braak et

Braak, 1997). L'évolution des DNF se ferait selon des stades transentorhinaux, limbiques et enfin néocorticaux. Il n'existe, en revanche, pas de corrélation entre la progression des symptômes et l'apparition des dépôts amyloïdes. En effet, ceux-ci apparaîtraient plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes. Grâce au développement d'outils innovants utilisés in vivo et l'analyse combinée de données multimodales, le diagnostic d'une MA pré-démence, voire présymptomatique, peut être établi avec plus de précisions qu'auparavant (Saint-Aubert et al., 2011).

Aisen et collaborateurs décrivent un modèle théorique d'évolution des différents marqueurs de la MA au cours du temps, en se basant sur des résultats de la cohorte Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (Aisen et al., 2010). Ce modèle est classiquement repris dans la littérature et conforté par de nombreuses études sur les différents marqueurs ; il suggère que l'atrophie et l'hypométabolisme temporaux ainsi que l'augmentation de concentration de protéine tau dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) précèdent la survenue des premiers troubles cognitifs, et pourraient débiter à des stades présymptomatiques ; de plus, il est proposé que l'accumulation de β -amyloïde dans le cerveau se ferait bien plus précocement encore (Fig. 1). Ce modèle renforce l'idée que les médicaments du futur (*disease modifying drugs*) auront d'autant plus de chance d'être efficaces s'ils sont utilisés à des stades prodromaux, voire présymptomatiques.

Nous allons discuter dans cet article des différents outils actuellement accessibles pouvant contribuer à l'établissement d'un diagnostic précoce et spécifique.

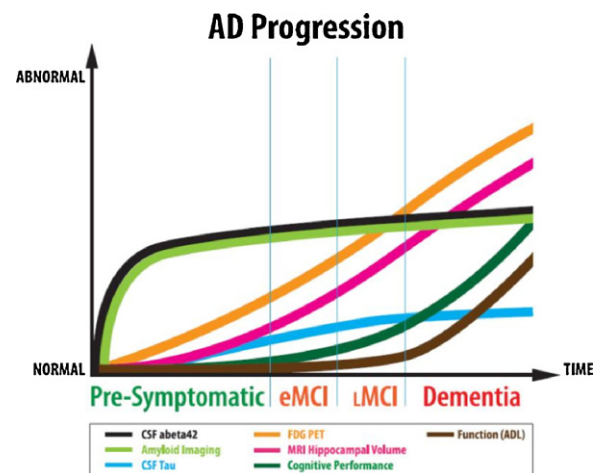


Fig. 1 – Évolution des marqueurs de la maladie d'Alzheimer au cours de la progression de la pathologie
D'après Aisen et al., 2010.

2. Profil neuropsychologique

Dans la MA, le déclin cognitif observé se déroule selon plusieurs phases, qui définissent plusieurs degrés de gravité de la maladie : MA pré-déméntielle, démence légère, démence modérée, démence sévère. Bien qu'il existe des atypies dans les profils neuropsychologiques (Galton et al., 2000 ; Snowden et al., 2011), les premiers symptômes qui apparaissent dans la forme classique de la maladie sont essentiellement des troubles de la mémoire antérograde, et tout particulièrement des troubles de la mémoire épisodique au sens « Tulvingien » du terme (Tulving, 2002 ; Desgranges et al., 1996). De ce fait, les patients avec un trouble mnésique léger isolé étaient autrefois regroupés sous le concept de *mild cognitive impairment* (MCI) amnésique, constituant ainsi ce qui semblait être une population d'individus aux stades précoces de la MA (Petersen et al., 2004). Mais la très grande variabilité de pathologies, en réalité regroupées sous ce concept de MCI, a conduit à l'utilisation de termes plus restrictifs tels que MA « prodromale », ou « pré-déméntielle » (Dubois et al., 2010). Dans une importante étude longitudinale, Sarazin et collaborateurs ont confirmé l'importance et la pertinence de l'évaluation neuropsychologique, en montrant que des tests de mémoire antérograde verbale peuvent discriminer parmi des patients dits « MCI » ceux qui évolueront vers une MA à un stade déméntiel dans un délai de trois ans, de ceux qui resteront stables (71 % de sensibilité et 92 % de spécificité) (Sarazin et al., 2007). De même, les travaux d'Amieva et collaborateurs sur la cohorte PAQUID mettent en exergue la fluence verbale catégorielle (set test d'Isaac) qui se révèle abaissée significativement chez les sujets 12 ans avant le diagnostic de MA (Amieva et al., 2008).

L'évolution des troubles mnésiques progresse peu à peu jusqu'à l'atteinte d'autres sphères cognitives. Le décours temporel de cette aggravation peut être très variable selon les patients (Stopford et al., 2007, 2008), mais il suit dans l'ensemble un schéma commun avec une phase de stabilisation plus ou moins longue, avant l'évolution vers une MA aux stades déméntiels, où l'autonomie du patient est engagée (Amieva et al., 2008). On note alors fréquemment l'apparition de troubles psycho-comportementaux.

Si le bilan neuropsychologique demeure un outil clé pour le diagnostic de MA aux stades les plus précoces (Snowden et al., 2011), il met en évidence des troubles qui sont le reflet de lésions apparues plus précocement encore. De plus, certains phénomènes de réserve cognitive masquent les effets de ces lésions sur le plan clinique (Vemuri et al., 2011 ; Tucker et Stern, 2011). Ainsi, l'intérêt crucial de recouper ces données avec d'autres marqueurs de la pathologie est un fait désormais avéré (Zhang et al., 2011).

3. Profil topographique

Les progrès de la neuro-imagerie ont permis d'importantes avancées dans nos connaissances concernant les modifications anatomiques et fonctionnelles dans la MA aux différents stades.

Ainsi l'atrophie dans les régions temporales internes notée depuis les premiers examens post-mortem a été confirmée par

ces techniques (Good et al., 2002 ; Dickerson et al., 2009 ; Frisoni et al., 2002 ; Jack et al., 1999) et semble un bon marqueur de la pathologie (Fennema-Notestine et al., 2009), même si une fois encore il semble exister une grande hétérogénéité au sein de la MA (Murray et al., 2011). De nombreuses équipes se sont penchées sur le développement de méthodes pour quantifier l'atrophie : l'étude morphométrique des structures temporales internes (Chupin et al., 2009) et la mesure de l'épaisseur corticale (Lehmann et al., 2009) ont fait leurs preuves en tant qu'outils de discrimination des patients atteints de MA, même aux stades précoces. Néanmoins, de récents travaux montrent que si l'atrophie hippocampique est un paramètre sensible pour le diagnostic de MA, celui-ci reste peu spécifique. Ainsi une atrophie hippocampique peut être observée également dans les dégénérescences lobaires fronto-temporales (Barnes et al., 2006, 2007) ou dans les démences vasculaires (van de Pol et al., 2011 ; Scher et al., 2011). L'étude de Querbes et collaborateurs présente un outil automatisé d'aide au diagnostic de MA à partir de données d'imagerie (Querbes et al., 2009). Ils utilisent les IRM structurales de sujets Alzheimer, MCI, et volontaires sains toutes issues de la base de données ADNI. Ce logiciel va évaluer l'épaisseur corticale en chaque région et fournir un index d'épaisseur corticale (Neocortical Thickness Index [NTI]) qui permet de discriminer non seulement les patients atteints de MA des témoins, mais également de prédire l'évolution vers une MA déméntielle chez des sujets « MCI » avec une spécificité et une sensibilité de 69 % et 75 % respectivement (Fig. 2).

Les valeurs les plus grandes sont retrouvées chez les sujets contrôles (HC) et les plus faibles chez les patients MA. Les patients MCI qui évoluent par la suite vers une MA (« MCIp ») présentent un profil de NTI similaire à celui des patients MA, tandis que les patients qui restent stables sur le plan cognitif (« MCIs ») ont un profil similaire aux sujets contrôles.

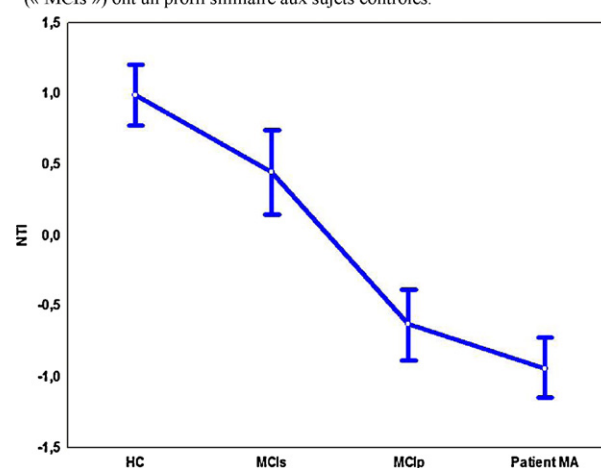


Fig. 2 – Comparaison de l'épaisseur corticale moyenne entre les différents groupes. Les valeurs les plus grandes sont retrouvées chez les sujets témoins (HC) et les plus faibles chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer (MA). Les patients MCI qui évoluent par la suite vers une MA (« MCIp ») présentent un profil de Neocortical Thickness Index similaire à celui des patients MA, tandis que les patients qui restent stables sur le plan cognitif (« MCIs ») ont un profil similaire aux sujets témoins. D'après Querbes et al., 2009.

Par ailleurs, l'étude du fonctionnement cérébral a permis de mettre en évidence d'importants changements qui survenaient au cours de la maladie. C'est le cas d'études en IRM fonctionnelle qui révèlent que la connectivité est altérée chez les patients MA comparativement à des témoins appariés, non seulement à l'état de repos (Liu et al., 2008 ; Greicius et al., 2004), mais également dans des tâches d'activation (Grady et al., 2003). Certains travaux ont même mis en évidence des hyperactivations dans des régions pourtant déjà touchées par l'atrophie (Dickerson et al., 2004), voire dans des régions plus distantes comme le cortex frontal et le cortex pariétal (Pariente et al., 2005 ; Remy et al., 2005). Cela suppose l'apparition de mécanismes de compensation au commencement du processus d'atrophie. Des études de tractographie en IRM ont, elles aussi, montré des modifications au niveau de la connectivité neuronale (Mielke et al., 2009).

Des changements s'observent également au niveau métabolique : de nombreuses études en TEP utilisant le fluorodesoxyglucose (^{18}F -FDG) montrent que l'activité métabolique se retrouve altérée chez les patients, à la fois dans des régions présentant une atrophie (Minoshima et al., 1997) ainsi que dans des régions plus distantes comme le cingulum postérieur (Matsuda et al., 2002).

Dans une étude multimodale, Chételat et collaborateurs ont comparé le degré de métabolisme cérébral et le pattern d'atrophie : ils ont reporté un hypométabolisme plus important que l'atrophie dans des régions telles que le cingulum, le précuneus, mais aussi les cortex temporo-pariétaux et parahippocampiques, alors que ces deux mesures apparaissaient similaires dans les hippocampes (Chételat et al., 2008). Tout cela suggère donc l'implication d'un réseau fonctionnel complexe et non d'une structure cérébrale isolée dans le développement des troubles cognitifs observés dans la MA. Des études en SPECT sont venues conforter cette idée : la perfusion cérébrale au repos semble augmentée dans des régions préfrontales chez des patients Alzheimer comparée à celle de sujets sains (Huang et al., 2003) ; par ailleurs, Guedj et son équipe ont montré qu'il existait des corrélations négatives entre le volume des structures entorhinales et hippocampiques et la perfusion des régions frontales (Guedj et al., 2009). L'utilisation de ces techniques d'imagerie s'avère être un bon complément à l'étude clinique (Landau et al., 2009), permettant d'améliorer à la fois la sensibilité et la spécificité du diagnostic (Jagust et al., 2007).

4. Profil physiopathologique

Malgré ces nombreuses avancées dans l'exploration neurologique, le diagnostic de certitude reste encore basé sur la présence avérée à l'examen anatomopathologique des lésions typiques de la MA. Afin de déterminer de façon relativement fiable l'existence ou non de ces lésions chez les patients à des stades précoces, l'utilisation de différents marqueurs biologiques se développe. La quantification des protéines amyloïde et tau (phosphorylée et non phosphorylée) dans le LCR prélevé par ponction lombaire s'utilise de plus en plus en pratique clinique. En effet, selon l'hypothèse de la cascade amyloïde, l'agrégation de la protéine β -amyloïde serait à l'origine des symptômes (Hardy et Higgins, 1992). Ainsi le dépôt des

protéines amyloïdes serait un phénomène survenant bien avant les tous premiers symptômes (Villemagne et al., 2011), et représenterait un bon marqueur de la maladie (Clark et al., 2003 ; Strozzyk et al., 2003). La diminution de l'A β -42 dans le LCR serait un bon reflet de ces modifications. Il en va de même pour l'augmentation de concentration en protéine tau, consécutive à la destruction neuronale (Buerger et al., 2006), qui corrèle avec l'atrophie hippocampique (de Souza et al., 2011). Le calcul de ratio de concentrations et l'établissement de normes (Mattsson et al., 2009 ; Hansson et al., 2006) permet de mieux caractériser des profils typiques de la pathologie dès les premiers stades. Cela pourrait même être utile pour un diagnostic chez des sujets asymptomatiques, la sensibilité pouvant atteindre les 100 % dans certaines études (De Meyer et al., 2010).

Ces marqueurs biologiques (reflets de la physiopathologie) semblent ainsi représenter une avancée majeure dans l'aide au diagnostic dès les stades précoces ; toutefois leur quantification reste issue d'une méthode invasive, qui ne vient qu'en complément d'autres examens (Vemuri et al., 2009).

Le développement de marqueurs sanguins de la MA présente actuellement un nouveau champ de recherche intéressant. La quantification de la protéine β -amyloïde dans le sang paraît notamment être une méthode prometteuse : les concentrations plasmatiques en protéines amyloïdes A β -40 semblent plus importantes chez les patients atteints de MA que chez les témoins, et corrélées au risque de développer la maladie (Mayeux et al., 2003). Mais ces explorations sont encore à l'état d'étude.

D'autres marqueurs biologiques ont été développés pour investiguer l'éventuelle présence des lésions cérébrales in vivo. De très nombreuses études en tomographie par émission de positons (TEP) ont été menées à l'aide de ligands radioactifs spécifiques de l'amyloïde. Le marqueur le plus classiquement utilisé actuellement est le Pittsburgh Compound-B (PiB), composé carboné qui semble discriminer efficacement les patients atteints de MA des sujets témoins (Klunk et al., 2004). Dans une récente étude, Chételat et collaborateurs (Chételat et al., 2010) ont comparé le niveau d'atrophie corticale en IRM avec la charge amyloïde reflétée par la fixation de PiB. Ils ont montré que si la charge amyloïde ne corrélait pas avec l'atrophie chez les patients Alzheimer ou les patients MCI, c'était en revanche le cas chez des patients présentant une plainte cognitive subjective, non attestée par l'évaluation neuropsychologique. Cela voudrait dire que les dépôts amyloïdes seraient liés au processus atrophique mais uniquement aux tous premiers stades de la maladie, à l'aube des premiers symptômes. En effet, si la fixation cérébrale du PiB apparaît par ailleurs corrélée aux marqueurs biologiques du LCR (Fagan et al., 2011), il n'est toutefois pas corrélé à la clinique (Jagust et al., 2009). Or il n'existe à ce jour aucun radioligand avéré efficace pour marquer in vivo la protéine tau, bien que ce soit elle qui corrèle le mieux avec la clinique. Et si le PiB semble bien marquer les plaques amyloïdes (Ikonomovic et al., 2008), la spécificité concernant la cible (amyloïde sous forme libre, vasculaire, ou exclusivement agrégée en plaques) reste une question sans réponse à ce jour.

De nombreux autres marqueurs in vivo de la protéine amyloïde sont à l'étude, voire déjà utilisés en recherche

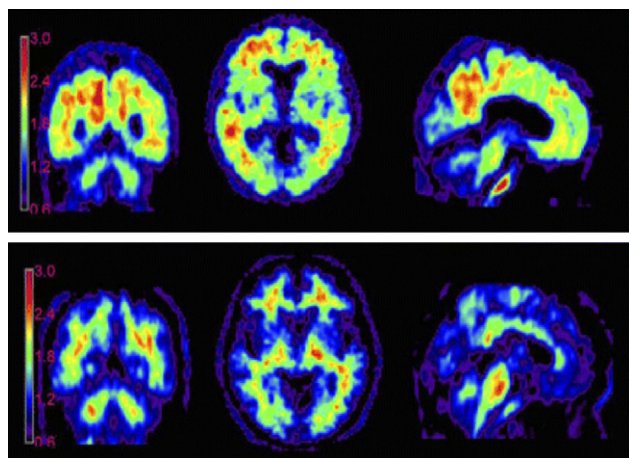


Fig. 3 – Moyennes de deux images consécutives en TEP-AV-45 (50 à 60 minutes après injection). En haut, patiente de 77 ans présentant une maladie d'Alzheimer ; en bas, sujet sain de 82 ans.

Wong et al., 2010.

actuellement, et présentent eux-aussi un potentiel certain pour la mise en évidence des plaques. C'est le cas des radiomarqueurs fluorés, dont la demi-vie est plus longue que le carbone, ce qui simplifie en pratique la faisabilité de l'examen. Un marqueur fluoré de l'amyloïde actuellement en plein essor est le florbétapir (^{18}F -AV45) : il présente en effet une affinité et une sélectivité excellente pour les plaques amyloïdes en étude d'autoradiographie (Choi et al., 2009), ainsi que de très bonnes propriétés pharmacodynamiques (Carpenter et al., 2009). Les premières études en recherche clinique montrent un pattern de fixation nettement différent entre des sujets sains et des patients atteints de MA (Fig. 3) (Wong et al., 2010), qui corrèle avec l'examen anatomopathologique (Clark et al., 2011). Ce marqueur apparaît comme très prometteur, et pourrait là-encore permettre un diagnostic très précoce de MA.

Si la grande majorité des cas de MA sont des formes sporadiques, il existe également une faible proportion de MA d'origine génétique. Des recherches génétiques ont identifié trois gènes dont les mutations engendreraient ces formes héréditaires de MA : il s'agit de gènes impliqués dans la synthèse de l'amyloïde tels que les gènes de la préséniline (PSEN1 et PSEN2), ou encore le gène de l'Amyloid Precursor Protein (APP). Ces maladies d'Alzheimer génétiques ont un âge de début précoce, et une évolution rapide. En revanche, du fait de la possibilité d'établir un diagnostic de certitude par simple analyse génétique, ces cas représentent un formidable modèle d'étude des stades présymptomatiques. Quiroz et collaborateurs ont montré que les structures hippocampiques de sujets présymptomatiques porteurs d'une mutation du gène PSEN1 présentaient une hyperactivation durant une tâche d'apprentissage en IRM fonctionnelle (Quiroz et al., 2011).

Dans une étude de cas familial de MA, nous avons étudié la fixation du radioligand AV-45 chez un sujet porteur asymptomatique de la duplication du gène de l'APP. Ce dernier présentait un pattern de fixation similaire à celui d'un groupe de patients MA appariés en âge, alors que son bilan cognitif

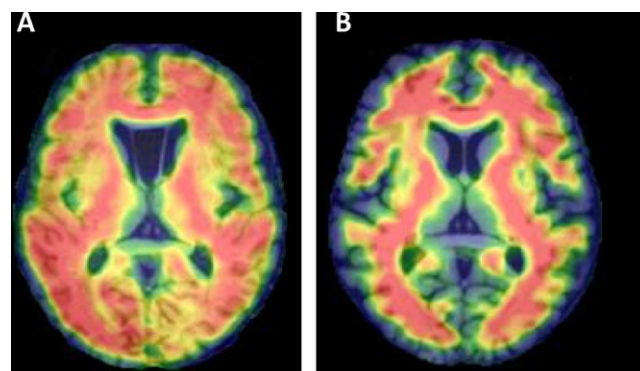


Fig. 4 – Fixation cérébrale de l'AV-45. A. Un sujet asymptomatique porteur d'une mutation du gène de l'APP (Saint-Aubert et al., 2011). B. Un sujet témoin apparié en âge.

était semblable à celui de sujets témoins. Ainsi, l'AV-45 semble pouvoir discriminer des patients de sujets témoins et, ce, dès la phase présymptomatique (Fig. 4) (Saint-Aubert et al., 2011).

Toutefois, le pattern de fixation des marqueurs amyloïdes semble parfois différer entre les formes sporadiques d'Alzheimer et les formes génétiques (Klunk et al., 2007), rendant les comparaisons difficiles à établir de façon fiable.

5. Conclusion

Le diagnostic précoce de la MA soulève des questions éthiques, puisqu'il n'existe, à l'heure actuelle, aucun traitement curatif à proposer aux patients, et les médicaments issus d'essais thérapeutiques ne semblent ralentir la progression de la maladie que de façon modérée, en s'accompagnant d'effets secondaires parfois sévères. Il est toutefois nécessaire de pouvoir prendre en charge ces patients dès le début des symptômes, et de leur proposer d'intégrer des protocoles thérapeutiques, dans l'attente de traitements convaincants.

Les outils d'aide au diagnostic précoce sont aujourd'hui de plus en plus nombreux et de plus en plus performants. Toutefois la MA n'a jamais paru plus hétérogène. Dans une étude toute récente, Murray et collaborateurs ont étudié la répartition et la densité de DNF dans les échantillons anatomopathologiques de plus de 800 patients MA (Murray et al., 2011). Seuls 75 % des cas se sont avérés présenter un pattern typique, laissant 25 % de cas atypiques, hétérogènes tant sur le plan topographique que sur le plan clinique. Ainsi la MA ne se résume pas à la simple atrophie hippocampique, mais peut prendre des formes bien plus hétérogènes. Cela remet donc en cause la fiabilité du diagnostic, et suggère la présence d'autres pathologies associées telles que des démences à Corps de Lewy, des lésions vasculaires ou même des protéinopathies TDP43. Au vu de cette variabilité des profils clinico-pathologiques, il semble donc essentiel de pouvoir combiner différentes méthodes d'investigation, regroupant à la fois des marqueurs cliniques, biologiques, et de neuro-imagerie (Zhang et al., 2011), afin de parvenir à un diagnostic précoce et fiable.

Déclaration d'intérêts

L. Saint Aubert et F. Chollet : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant cet article.

J. Pariente : Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (Nocira, BMS) ; Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Whyett, Pierre Fabre) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Novartis, Lundbeck, Eisai, Jansen Cilag).

M. Puel : Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (Wyeth) ; Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Nocira, BMS, Fabre).

R É F É R E N C E S

- Aisen PS, Petersen RC, Donohue MC, Gamst A, Raman R, Thomas RG, et al. Clinical core of the Alzheimer's disease neuroimaging initiative: progress and plans. *Alzheimer Dement* 2010;6:239–46.
- Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Peres K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* 2008;64:492–8.
- Barnes J, Whitwell JL, Frost C, Josephs KA, Rossor M, Fox NC. Measurements of the amygdala and hippocampus in pathologically confirmed Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Arch Neurol* 2006;63:1434–9.
- Barnes J, Godbolt AK, Frost C, Boyes RG, Jones BF, Scahill RI, et al. Atrophy rates of the cingulate gyrus and hippocampus in AD and FTL. *Neurobiol Aging* 2007;28:20–8.
- Braak H, Braak E. Diagnostic criteria for neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:S85–8.
- Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, Zinkowski R, Alafuzoff I, Teipel SJ, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain* 2006;129:3035–41.
- Carpenter Jr AP, Pontecorvo MJ, Hefti FF, Skovronsky DM. The use of the exploratory IND in the evaluation and development of 18F-PET radiopharmaceuticals for amyloid imaging in the brain: a review of one company's experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53:387–93.
- Chetelat G, Desgranges B, Landeau B, Mezenge F, Poline JB, de la Sayette V, et al. Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain* 2008;131:60–71.
- Chetelat G, Villemagne VL, Bourgeat P, Pike KE, Jones G, Ames D, et al. Relationship between atrophy and beta-amyloid deposition in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2010;67:317–24.
- Choi SR, Golding G, Zhuang Z, Zhang W, Lim N, Hefti F, et al. Preclinical properties of 18F-AV-45: a PET agent for Abeta plaques in the brain. *J Nucl Med* 2009;50:1887–94.
- Chupin M, Gerardin E, Cuingnet R, Boutet C, Lemieux L, Lehericy S, et al. Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. *Hippocampus* 2009;19:579–87.
- Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA* 2011;305:275–83.
- Clark CM, Xie S, Chittams J, Ewbank D, Peskind E, Galasko D, et al. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid: how well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses? *Arch Neurol* 2003;60:1696–702.
- deToledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, Wilson RS, Bennett DA, Leurgans S, et al. MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol Aging* 2004;25:1197–203.
- De Meyer G, Shapiro F, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Engelborghs S, De Deyn PP, et al. Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Arch Neurol* 2010;67:949–56.
- de Souza LC, Chupin M, Lamari F, Jardel C, Leclercq D, Colliot O, et al. CSF tau markers are correlated with hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2011;33(7):1253–7.
- Desgranges B, Eustache F, Rioux P, de La Sayette V, Lechevalier B. Memory disorders in Alzheimer's disease and the organization of human memory. *Cortex* 1996;32:387–412.
- Desikan RS, Fischl B, Cabral HJ, Kemper TL, Guttman CR, Blacker D, et al. MRI measures of temporoparietal regions show differential rates of atrophy during prodromal AD. *Neurology* 2008;71:819–25.
- Dickerson BC, Feczko E, Augustinack JC, Pacheco J, Morris JC, Fischl B, et al. Differential effects of aging and Alzheimer's disease on medial temporal lobe cortical thickness and surface area. *Neurobiol Aging* 2009;30:432–40.
- Dickerson BC, Salat DH, Bates JF, Atiya M, Killiany RJ, Greve DN, et al. Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2004;56:27–35.
- Dubois B, Picard G, Sarazin M. Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria. *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11:135–9.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9:1118–27.
- Fagan AM, Shaw LM, Xiong C, Vanderstichele H, Mintun MA, Trojanowski JQ, et al. Comparison of analytical platforms for cerebrospinal fluid measures of beta-amyloid 1-42, total tau, and p-tau181 for identifying Alzheimer disease amyloid plaque pathology. *Arch Neurol* 2011;68:1137–44.
- Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ, Jacobson MW, Dale AM. The Alzheimer's disease neuroimaging I. Structural neuroimaging in the detection and prognosis of pre-clinical and early AD. *Behav Neurol* 2009;21:3–12.
- Frisoni GB, Testa C, Zorzan A, Sabatoli F, Beltramello A, Soininen H, et al. Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:657–64.
- Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000;123(Pt 3):484–98.
- Good CD, Scahill RI, Fox NC, Ashburner J, Friston KJ, Chan D, et al. Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias. *Neuroimage* 2002;17:29–46.
- Grady CL, McIntosh AR, Beig S, Keightley ML, Burian H, Black SE. Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2003;23:986–93.
- Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4637–42.

- Guedj E, Barbeau EJ, Didic M, Felician O, de Laforte C, Ranjeva JP, et al. Effects of medial temporal lobe degeneration on brain perfusion in amnesic MCI of AD type: deafferentation and functional compensation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1101–12.
- Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londo E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5:228–34.
- Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992;256:184–5.
- Huang C, Wahlund LO, Almkvist O, Elehu D, Svensson L, Jonsson T, et al. Voxel- and VOI-based analysis of SPECT CBF in relation to clinical and psychological heterogeneity of mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2003;19:1137–44.
- Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, Tsopelas ND, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 2008;131(Pt 6):1630–45.
- Jack CR, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52:1397–403.
- Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, Decarli C. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology* 2007;69:871–7.
- Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM, Trojanowski JQ, Koeppe RA, Reiman EM, et al. Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology* 2009;73:1193–9.
- Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306–19.
- Klunk WE, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, Lopresti BJ, Ziolko SK, et al. Amyloid deposition begins in the striatum of presenilin-1 mutation carriers from two unrelated pedigrees. *J Neurosci* 2007;27:6174–84.
- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143–53.
- Landau SM, Harvey D, Madison CM, Koeppe RA, Reiman EM, Foster NL, et al. Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging* 2009.
- Lehmann M, Crutch SJ, Ridgway GR, Ridha BH, Barnes J, Warrington EK, et al. Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009.
- Liu Y, Wang K, Yu C, He Y, Zhou Y, Liang M, et al. Regional homogeneity, functional connectivity and imaging markers of Alzheimer's disease: a review of resting-state fMRI studies. *Neuropsychologia* 2008;46:1648–56.
- Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 2009;302:385–93.
- Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, Asada T, Nakano S, Sakamoto S, et al. Longitudinal evaluation of both morphologic and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2002;43:304–11.
- Mayeux R, Honig LS, Tang MX, Manly J, Stern Y, Schupf N, et al. Plasma A[β]₄₀ and A[β]₄₂ and Alzheimer's disease: relation to age, mortality, and risk. *Neurology* 2003;61:1185–90.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939–44.
- Mielke MM, Kozauer NA, Chan KC, George M, Toroney J, Zerrate M, et al. Regionally-specific diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2009;46:47–55.
- Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;42:85–94.
- Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2011;10:785–96.
- Pariente J, Cole S, Henson R, Clare L, Kennedy A, Rossor M, et al. Alzheimer's patients engage an alternative network during a memory task. *Ann Neurol* 2005;58:870–9.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183–94.
- Querbes O, Aubry F, Pariente J, Lotterie JA, Demonet JF, Duret V, et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain* 2009;132:2036–47.
- Quiroz YT, Budson AE, Celone K, Ruiz A, Newmark R, Castrillon G, et al. Hippocampal hyperactivation in presymptomatic familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2011;68:865–75.
- Remy F, Mirrashed F, Campbell B, Richter W. Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: a combined structural and functional MRI study. *Neuroimage* 2005;25:253–66.
- Saint-Aubert L, Planton M, Hannequin D, Albucher JF, Delisle MB, Payoux P, et al. Amyloid imaging with AV45 (18F-florbetapir) in a cognitively normal AbetaPP duplication carrier. *J Alzheimer Dis* 2011 [Epub ahead of print].
- Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, et al. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology* 2007;69:1859–67.
- Scher AI, Xu Y, Korf ES, Hartley SW, Witter MP, Scheltens P, et al. Hippocampal morphometry in population-based incident Alzheimer's disease and vascular dementia: the HAAS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:373–6.
- Snowden JS, Thompson JC, Stopford CL, Richardson AM, Gerhard A, Neary D, et al. The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain* 2011;134:2478–92.
- Stopford CL, Snowden JS, Thompson JC, Neary D. Distinct memory profiles in Alzheimer's disease. *Cortex* 2007;43:846–57.
- Stopford CL, Snowden JS, Thompson JC, Neary D. Variability in cognitive presentation of Alzheimer's disease. *Cortex* 2008;44:185–95.
- Strozyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* 2003;60:652–6.
- Tucker AM, Stern Y. Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res* 2011;8:354–60.
- Tulving E. Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol* 2002;53:1–25.
- van de Pol L, Gertz HJ, Scheltens P, Wolf H. Hippocampal atrophy in subcortical vascular dementia. *Neurodegener Dis* 2011;8:465–9.
- Vemuri P, Weigand SD, Przybelski SA, Knopman DS, Smith GE, Trojanowski JQ, et al. Cognitive reserve and Alzheimer's disease biomarkers are independent determinants of cognition. *Brain* 2011;134:1479–92.
- Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW, et al. MRI and CSF biomarkers in normal MCI, and AD subjects: diagnostic discrimination and cognitive correlations. *Neurology* 2009;73:287–93.
- Villemagne VL, Pike KE, Chetelat G, Ellis KA, Mulligan RS, Bourgeat P, et al. Longitudinal assessment of Abeta and

- cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2011;69:181–92.
- Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, Kumar A, Raymont V, Ravert HT, et al. In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand 18F-AV-45 (florbetapir [corrected] F 18). *J Nucl Med* 2010;51: 913–20.
- Zhang D, Wang Y, Zhou L, Yuan H, Shen D. Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2011;55:856–67.