



HAL
open science

L'apport de la neuroimagerie dans la maladie d'Alzheimer

Olivier Colliot, Marie Chupin, Marie Sarazin, Marie-Odile Habert, Didier
Dormont, Stéphane Lehéricy

► **To cite this version:**

Olivier Colliot, Marie Chupin, Marie Sarazin, Marie-Odile Habert, Didier Dormont, et al.. L'apport de la neuroimagerie dans la maladie d'Alzheimer. PSN - psychiatrie, sciences humaines, neurosciences, 2008. hal-01413895

HAL Id: hal-01413895

<https://inria.hal.science/hal-01413895>

Submitted on 11 Dec 2016

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.

1 **L'apport de la neuroimagerie dans la maladie d'Alzheimer**

2

3

4 Olivier Colliot^{1,2}, Marie Chupin^{1,2}, Marie Sarazin^{2,3}, Marie-Odile Habert^{2,4}, Didier
5 Dormont^{1,2,5}, Stéphane Lehéricy^{2,3,5}

6

7 ¹*CNRS, UPR 640-LENA, Laboratoire de Neurosciences Cognitives et d'Imagerie*
8 *Cérébrale, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France*

9 ²*UPMC Univ Paris 06, Paris, France*

10 ³*INSERM U610, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France*

11 ⁴*INSERM U678, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France*

12 ⁵*Service de Neuroradiologie – Centre de Neuroimagerie de Recherche – CENIR,*
13 *Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France*

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26 **Coordonnées :**

27 Olivier Colliot

28 LENA - CNRS UPR 640

29 Cognitive Neuroscience and Brain Imaging Laboratory

30 Hôpital de la Pitié-Salpêtrière

31 47, boulevard de l'hôpital

32 75651 Paris Cedex 13

33 France

34 Phone: +33 1 42 16 11 86

35 Fax: +33 1 45 86 25 37

36 e-mail: olivier.colliot@chups.jussieu.fr

37

1 **L'apport de la neuroimagerie dans la maladie d'Alzheimer**

2

3 **Résumé**

4 Aujourd'hui, le rôle de la neuroimagerie dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer
5 (MA) dépasse le traditionnel rôle de diagnostic d'exclusion d'autres formes de démence
6 comme les démences neurochirurgicales. Les objectifs actuels sont de contribuer au
7 diagnostic précoce de la MA. Le diagnostic précoce inclut la reconnaissance des stades
8 prédémementiels, comme le mild cognitive impairment (MCI), ou des sujets à haut risque
9 de développer la MA. Le diagnostic précoce permettrait également d'instaurer le plus
10 tôt possible les thérapeutiques innovantes futures. Dans cet article, nous allons présenter
11 le rôle moderne de la neuroimagerie dans la MA. L'IRM structurelle peut détecter et
12 suivre l'évolution de l'atrophie temporale médiale qui est un marqueur du processus
13 pathologique. Les techniques IRM et les méthodes d'analyse d'image nouvelles peuvent
14 détecter des anomalies discrètes de la diffusion, la perfusion ou du métabolisme cérébral
15 qui fournissent de nouveaux outils d'évaluation du processus pathologique. De
16 nouveaux ligands sont aussi disponibles pour la caméra à émission de positrons.

17 Mots-clefs : malade d'Alzheimer, IRM, volumétrie, atrophie, diffusion

18

19 **Abstract**

20 Today, the role of neuroimaging in the diagnosis of Alzheimer's disease (AD) extends
21 beyond its traditional role of excluding other conditions such as neurosurgical lesions.
22 Modern challenges for neuroimaging techniques are to contribute to the early diagnosis
23 of AD. Early diagnosis includes recognition of pre-demented conditions, such as people
24 with mild cognitive impairment (MCI) or with high risk of developing AD. In addition,

1 early diagnosis would allow early treatment using currently available therapies or new
2 therapies in the future. In this article, we will present the modern role of neuroimaging
3 in AD. Structural MRI can detect and follow the time course of medial temporal lobe
4 atrophy as a surrogate marker for the pathological process. New MRI techniques and
5 image analysis software can detect subtle brain diffusion, perfusion or metabolic
6 changes that provide new tools to study the pathological process. New ligands are also
7 available for studies using tracers and positron emission tomography.

8 Keywords : Alzheimer's disease, MRI, volumetry, atrophy, diffusion

9

1 **Introduction**

2 Les démences neurodégénératives et en particulier la maladie d'Alzheimer (MA)
3 représentent un problème de santé publique majeur. Un diagnostic plus précoce et plus
4 fiable des démences est un enjeu important pour les années à venir dans la perspective de
5 thérapeutiques innovantes futures ralentissant le processus pathologique de la maladie
6 d'Alzheimer. Le diagnostic précoce conduit également à l'inscription dans une filière de
7 prise en charge permettant un traitement précoce et l'anticipation des complications
8 associées à la maladie. Par ailleurs, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase permettent
9 de stabiliser ou d'améliorer les fonctions cognitives de façon d'autant plus efficace que
10 le traitement est commencé précocement.

11 La maladie d'Alzheimer se caractérise par la présence de plaques séniles, agrégats
12 extra-cellulaires du peptide β -amyloïde, et de dégénérescences neurofibrillaires
13 (agrégation intraneuronale de paires de filaments disposés en hélice constitués de
14 protéine tau). Les études histologiques ont montré que la progression des lésions dans la
15 MA suivait une marche stéréotypée (1, 2). Les dégénérescences neurofibrillaires
16 apparaissent ainsi dans le cortex entorhinal, s'étendent ensuite à la formation
17 hippocampique puis au néocortex temporal, aux aires associatives multimodales et enfin
18 aux autres aires néocorticales.

19 Encore récemment, le rôle de la neuroimagerie (principalement tomographie –
20 TDM et imagerie par résonance magnétique – IRM) dans le cadre du bilan d'un
21 syndrome démentiel se limitait essentiellement à éliminer une cause curable (tumeur,
22 hématome, hydrocéphalie) ou à mettre en évidence une démence vasculaire. Autrement
23 dit, elle contribuait au diagnostic négatif. Mais le développement des techniques
24 d'imagerie ainsi que des méthodes d'analyse d'images a modifié cette approche.
25 L'enjeu actuel pour la neuroimagerie est de contribuer au diagnostic positif de la

1 maladie d'Alzheimer en mettant en évidence *in vivo* les altérations structurales et
2 métaboliques associées à cette pathologie.

3 Depuis le début des années 90, l'IRM a progressivement remplacé la
4 tomодensitométrie. Les séquences à haute résolution et à haut contraste permettent une
5 analyse fine du ruban cortical ainsi que des structures temporales médiales. Cela a
6 permis une étude précise de l'atrophie cérébrale et de son évolution. Par ailleurs, les
7 techniques d'IRM de perfusion, de diffusion, de spectroscopie, d'IRM fonctionnelle et
8 d'imagerie de médecine nucléaire ont également ouvert des perspectives très
9 intéressantes pour la compréhension de la maladie ainsi que pour son diagnostic.

10

11 **La tomодensitométrie**

12 La TDM est principalement utilisée pour le diagnostic d'élimination. Elle recherche des
13 causes de démences chirurgicales (hématomes sous-duraux, tumeurs, hydrocéphalie à
14 pression normale) ou des lésions vasculaires. Elle permet également d'étudier l'atrophie
15 cérébrale, mais le contraste entre la substance grise et la substance blanche est nettement
16 inférieur à celui de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui est donc préférée à
17 la TDM quand cela est possible.

18

19 **L'IRM anatomique**

20 Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, l'examen IRM va principalement rechercher
21 les signes positifs d'atrophie temporale médiale et l'éventuelle présence de signes de
22 pathologie vasculaire associée. L'atrophie cérébrale (en particulier celle du lobe
23 temporal médial) est évaluée avec les images tridimensionnelles pondérées en T₁ à
24 haute résolution spatiale (Fig. 1). Les lésions vasculaires qui peuvent être associées sont
25 recherchées avec des images axiales ou coronales pondérées en T₂ ou en FLAIR (*FLuid*

1 *Attenuated Inversion Recovery*). Des images axiales en écho de gradient T_2 sont
2 utilisées pour détecter des microsaignements dans une démence vasculaire.

3

4 **L'atrophie cérébrale dans la maladie d'Alzheimer**

5 Dans la maladie d'Alzheimer, l'IRM montre une atrophie qui est le reflet de la perte
6 neuronale. Actuellement, les acquisitions IRM tridimensionnelles pondérées en T_1 qui
7 fournissent un contraste important entre la substance grise et la substance blanche, avec
8 une taille de voxel de l'ordre de 1mm^3 , représentent le meilleur compromis pour étudier
9 l'atrophie cérébrale. En pratique clinique, l'atrophie temporale médiale est en règle
10 générale appréciée visuellement (Fig. 2). Des échelles visuelles ont été proposées (3).
11 Cette méthode est facilement applicable en routine clinique. Toutefois, l'appréciation
12 visuelle est subjective et ne fournit pas une véritable quantification de l'atrophie. La
13 quantification de l'atrophie peut être réalisée via la mesure du volume de structures de
14 substance grise ou encore la mesure de l'épaisseur de portions du cortex. On peut ainsi
15 obtenir des mesures volumétriques globales (cerveau, ventricules) mais aussi des lobes
16 (atrophie lobaire) et des petites structures (hippocampes, amygdales, gyri). La
17 volumétrie d'une structure peut se faire de façon manuelle, en traçant les contours de la
18 structure. Ces mesures doivent être rapportées à une population de sujets témoins âgés
19 suffisamment étendue. Cette méthode est toutefois fastidieuse, prend un temps
20 important et nécessite une expertise neuroanatomique spécifique. Une perspective
21 intéressante est offerte par le développement récent de méthodes automatiques de
22 segmentation (Fig. 3) qui pourraient permettre la diffusion de la volumétrie en pratique
23 clinique (4, 5).

24

25

1 **L'atrophie temporale médiale**

2 Les études histologiques montrent que l'apparition des lésions débute dans le lobe
3 temporal médial (1). Cette atteinte prédominante du lobe temporal médial est à l'origine
4 de nombreux travaux d'analyse volumétrique de ces structures qui ont montré que le
5 volume de l'hippocampe est réduit de façon significative chez les patients atteints de
6 MA par rapport aux sujets âgés témoins. Dans les formes modérées ou sévères de la
7 maladie, ce volume est réduit d'environ 30% à 40% (6). Au stade précoce de la maladie,
8 avec un *Mini Mental State* (MMS) supérieur à 20, il est réduit de 20% à 30% (7). Par
9 ailleurs, différentes études se sont attachées à mesurer l'atrophie hippocampique au
10 cours du temps en utilisant des mesures réalisées sur des images acquises à intervalles
11 temporels réguliers chez les mêmes sujets. Ces études ont montré que le taux annuel
12 d'atrophie de l'hippocampe est plus élevé dans la MA (de 2,2% à 5,9%) que dans le
13 vieillissement normal (de 0,2% à 1,7%) (8).

14 Si l'on se réfère à la topographie de la progression des lésions (1), l'atrophie du
15 cortex entorhinal devrait être plus importante que celle de l'hippocampe aux stades
16 précoces de la maladie. Cela a été confirmé par certaines études qui rapportent une
17 atrophie plus forte pour le cortex entorhinal que pour l'hippocampe (9). Toutefois,
18 l'apport des mesures entorhinales par rapport aux mesures hippocampiques est
19 controversé. En effet, alors que certaines études ont rapporté une plus grande sensibilité
20 de la mesure du cortex entorhinal pour distinguer les patients MA des témoins âgés (9),
21 d'autres ont rapporté des sensibilités similaires (10). Dans l'ensemble, la sensibilité et la
22 spécificité des mesures hippocampiques et entorhinales sont de l'ordre de 80-100%.

23 L'atrophie temporale médiale est retrouvée dans d'autres types de démences
24 telles que la maladie de Parkinson (avec ou sans démence) (11), la démence à corps de
25 Lewy (12) et les démences vasculaires (11). L'atrophie temporale médiale n'est donc

1 pas spécifique de la MA. L'atrophie est cependant plus importante dans la MA que dans
2 les autres démences. On peut penser que des méthodes analysant l'atrophie sur
3 l'ensemble du cerveau seraient plus efficaces dans l'aide au diagnostic différentiel des
4 démences neurodégénératives.

5

6 **Les méthodes d'analyse du cerveau entier**

7 Des méthodes automatiques d'analyse d'images permettant de détecter l'atrophie sur
8 l'ensemble des régions du cerveau ont été développées ces dernières années. En
9 particulier, la *voxel-based morphometry* (VBM) est devenue un outil très répandu pour
10 l'étude des différences anatomiques entre deux populations. La VBM est une méthode
11 entièrement automatique qui permet d'étudier les différences de concentration locale de
12 matière grise et de matière blanche via des tests statistiques réalisés en chaque voxel
13 (Fig. 4). En utilisant cette méthode, différentes études ont montré une atrophie des
14 régions postérieures et temporales chez les patients atteints de MA débutante à modérée
15 par rapport à des sujets âgés sains (13).

16 Des méthodes ont également été développées pour mesurer automatiquement
17 l'épaisseur du cortex. Ces méthodes reposent sur des techniques de reconstruction
18 tridimensionnelle automatique de deux surfaces : une entre la substance blanche et la
19 substance grise, l'autre entre la substance grise et le liquide céphalo-rachidien. On peut
20 alors estimer l'épaisseur entre ces deux surfaces ce qui fournit, en chaque point du
21 cortex, une estimation de l'épaisseur du ruban cortical. Par rapport à la VBM, ces
22 méthodes ont l'avantage de fournir une mesure de l'atrophie qui est directement
23 interprétable. Cette méthode a mis en évidence une réduction de l'épaisseur corticale
24 dans les régions temporales, orbito-frontales et pariétales chez les patients MA par
25 rapport à des témoins âgés (14).

1 Dans leur forme initiale, les méthodes d'analyse sur l'ensemble du cerveau
2 permettent de réaliser des analyses de groupe mais ne donnent pas d'information au
3 niveau individuel, à la différence des études volumétriques. Ainsi, alors qu'elles
4 fournissent des informations utiles pour la compréhension des altérations structurelles
5 associées à la pathologie, elles ne contribuent pas directement à l'aide au diagnostic.
6 Toutefois, très récemment, des méthodes de classification individuelle en haute
7 dimension permettant d'exploiter des mesures sur l'ensemble du cerveau ont été
8 proposées qui pourraient constituer une assistance au diagnostic de la MA (15).

9

10 **Apport de l'IRM aux stades prédéméntiels et présymptomatiques**

11 Les étapes prédéméntielles et même précliniques de la MA sont d'individualisation plus
12 récentes et en cours d'identification. C'est un enjeu essentiel puisque ces sujets
13 représentent des cibles préférentielles pour les nouvelles voies thérapeutiques. De ce
14 fait, de nombreuses études en IRM ont porté sur des patients présentant un déficit
15 mnésique isolé ou *amnesic Mild Cognitive Impairment* (aMCI). Cette entité clinique
16 représente un groupe de sujets à très haut risque de développer une démence. Une
17 question essentielle est donc de déterminer si un diagnostic de MA peut être fait au
18 stade MCI (16).

19 Différentes études ont rapporté une réduction du volume hippocampique de
20 l'ordre de 10% à 20% chez les patients MCI (10). Des études longitudinales ont montré
21 que les volumes des structures temporales médiales mesurés sur l'IRM à l'inclusion
22 permettaient de prédire quels sujets MCI allaient développer une MA (17, 18). En
23 particulier, l'atrophie de l'hippocampe et du cortex entorhinal (17) est associée à un
24 risque accru de développer une MA. La volumétrie du cortex entorhinal, du sillon
25 temporal supérieur et du cortex cingulaire antérieur permettent d'identifier 93% des

1 patients MCI qui développeront un MA ainsi que 85% de ceux qui resteront stables
2 (17). Le taux annuel d'atrophie hippocampique est plus grand chez les patients MCI
3 dont l'état cognitif se dégrade au cours du temps (3,69%) que chez les patients stables
4 (2,55%) ainsi que chez les témoins (1,73%) (18).

5 Toutefois, même au stade MCI, l'atrophie n'est pas confinée au lobe temporal
6 médial. Des études utilisant la VBM ont mis en évidence une réduction de matière grise
7 dans le cortex associatif postérieur ainsi que dans le lobe temporal médial des patients
8 MCI (19). Une réduction plus importante a été observée dans les aires temporales
9 médiales, le cingulaire postérieur et le précuneus chez les patients MCI qui développent
10 une MA par rapport aux patients stables.

11 Des auteurs ont poussé plus loin la démarche en essayant de mettre en évidence
12 des signes d'atrophie avant même que le patient ne présente le moindre élément
13 clinique, l'objectif étant de définir des stades pré-cliniques de la MA. Des études
14 longitudinales de sujets avec une histoire familiale de MA (8), de sujets porteurs de
15 l'apolipoprotéine E ϵ 4 (ApoE ϵ 4) et de sujets âgés sains (20) ont détecté une atrophie
16 temporale médiale chez les sujets qui développeront une MA. Chez les sujets qui sont
17 devenus déments au cours de l'étude, le volume hippocampique à l'entrée était plus
18 petit que chez ceux qui sont restés sains. Le taux annuel d'atrophie était soit similaire
19 pour les deux groupes (20) ou plus important chez les sujets avec des facteurs de risque
20 familiaux qui sont devenus déments (8). De façon similaire, le taux d'atrophie était plus
21 important chez les sujets sains qui sont devenus déments durant le suivi (20).

22

23 **Corrélat anatomiques des déficits cognitifs**

24 L'IRM anatomique permet de mettre en évidence des corrélations entre l'atrophie
25 cérébrale et le dysfonctionnement cognitif chez les patients atteints de MA. Ces données

1 confortent les hypothèses physiopathologiques de la maladie qui montrent que le
2 processus dégénératif débiterait dans les structures limbiques temporales internes avant
3 de s'étendre au cortex associatif. Au stade précoce de la MA, un déficit de la mémoire
4 épisodique est généralement prédominant. Ce déficit est lié aux lésions du lobe temporal
5 médial (1, 2). Une corrélation entre le volume des formations hippocampiques et les
6 variables mnésiques a été mise en évidence chez des patients atteints de formes
7 modérées et légères de la maladie (21). Cette corrélation était spécifique puisqu'elle
8 n'était pas retrouvée pour d'autres variables non mnésiques comme les tests des
9 fonctions exécutives ou du langage. Ces résultats ont été confirmés par d'autres
10 publications (11, 22). D'autres travaux ont étudié les corrélats des épreuves de rappel
11 immédiat et de rappel différé ou encore la latéralité gauche-droite des atteintes
12 structurelles associées aux épreuves de mémoire verbale par rapport aux épreuves de
13 mémoire non verbale (23, 24).

14

15 **Autres approches en IRM**

16 Différentes techniques d'acquisition IRM plus récentes, telles que la perfusion, la
17 diffusion, l'IRM fonctionnelle, la spectroscopie et la microscopie par IRM, présentent
18 un grand intérêt pour la compréhension de la maladie d'Alzheimer ainsi que pour son
19 diagnostic.

20

21 **L'IRM de perfusion**

22 L'IRM de perfusion permet d'évaluer la perfusion cérébrale, avec ou sans injection d'un
23 produit de contraste paramagnétique, et fournit des informations similaires à celles de la
24 TEMP (tomographie par émission monophotonique, Cf *infra*). Cette technique permet
25 d'observer une hypoperfusion dans les régions temporales et pariétales et aurait une

1 sensibilité de 88% dans le diagnostic des formes précoces de la maladie (25). L'IRM de
2 perfusion n'est toutefois pas encore une technique très utilisée dans la MA et son apport
3 reste à évaluer.

4

5 **L'IRM de diffusion**

6 L'imagerie de diffusion est sensible aux mouvements thermiques aléatoires des
7 molécules d'eau dans les tissus. Une augmentation de la diffusivité pourrait traduire des
8 modifications de l'organisation microstructurale du cerveau ou bien être secondaire à
9 l'atrophie neuronale. La diffusion de l'eau peut aussi présenter un certain degré
10 d'orientation, variable selon les tissus et surtout présente dans la substance blanche.
11 Cette propriété est appelée anisotropie. Une baisse de l'anisotropie refléterait une
12 altération des faisceaux de fibres de substance blanche qui connectent les régions du
13 cerveau touchées par la maladie.

14 Dans la maladie d'Alzheimer et chez les patients MCI, la diffusivité est
15 augmentée dans les régions temporales et postérieures (26). L'anisotropie est quant à
16 elle diminuée dans plusieurs régions telles que le corps calleux, le cingulaire, le faisceau
17 longitudinal supérieur et le faisceau perforant (27). Enfin, une augmentation de la
18 diffusivité dans l'hippocampe est associée à un risque de conversion vers la MA plus
19 élevé chez un patient MCI (26).

20

21 **L'IRM fonctionnelle**

22 L'IRM fonctionnelle permet de mesurer la réponse hémodynamique associée à l'activité
23 neuronale du cerveau. Chez les patients atteints de MA, l'IRM fonctionnelle a permis de
24 montrer des modifications de l'activité cérébrale lors de la réalisation de tâches
25 cognitives spécifiques. On a ainsi par exemple observé une diminution de l'activité

1 hippocampique chez des patients avec une forme légère de MA lors d'une tâche
2 d'apprentissage de stimuli visuels (28). Ces activations étaient également observées
3 chez les sujets ne présentant qu'un déficit isolé de mémoire. A l'inverse, une autre étude
4 a révélé une augmentation de l'activité hippocampique et des aires corticales
5 associatives chez des sujets à risque de maladie d'Alzheimer (ApoE ε4), lors d'une
6 tâche mnésique d'apprentissage et de rappel (29). Cette hyperactivation était interprétée
7 comme un processus de compensation.

8 Récemment, un grand intérêt a été porté à l'étude de l'IRM fonctionnelle au
9 repos, c'est-à-dire sans relation avec une tâche cognitive spécifique. Des études ont
10 ainsi mis en évidence la coactivation d'un réseau distribué d'aires corticales à l'état de
11 repos, réseau qui est dénommé « mode par défaut » (*default-mode network*). L'activité
12 du réseau du mode par défaut diffère entre les patients atteints de MA légère et les sujets
13 âgés sains (30). En particulier, il existe une diminution de l'activité cérébrale au repos
14 dans le cingulaire postérieur et dans l'hippocampe. Cela suggère une altération de la
15 connectivité entre ces deux régions qui contribuerait à expliquer l'hypométabolisme
16 dans la région cingulaire postérieure qui est détecté par les études en imagerie de
17 médecine nucléaire chez les patients avec une MA légère.

18

19 **La spectroscopie par résonance magnétique**

20 La spectroscopie par résonance magnétique fournit des informations sur les métabolites
21 du cerveau. Les principaux métabolites utiles dans la maladie d'Alzheimer sont le N-
22 acétylaspartate (NAA) et le myo-inositol (ml). Le NAA est considéré comme un
23 marqueur de la mort et de la souffrance neuronale. Le ml, qui est présent dans les
24 cellules gliales, est considéré comme un marqueur du stress osmotique et de la gliose.
25 Dans la plupart des études, le niveau des métabolites est rapporté à la somme de ceux de

1 la créatine et de la phosphocréatine (Cr). Dans la maladie d'Alzheimer, il existe une
2 diminution du NAA et une augmentation du ml (31). Le rapport NAA/ml diminue en
3 particulier dans les régions temporales médiales. La baisse du NAA s'accroît avec
4 l'évolution de la maladie. Ces modifications seraient corrélées à la baisse des fonctions
5 cognitives.

6

7 **La microscopie IRM**

8 La taille des plaques amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer est de quelques dizaines de
9 microns (moins de 200 μm). L'utilisation d'IRM à très haut champ magnétique
10 (supérieur à 7T) permet d'obtenir une très haute résolution spatiale et donc de visualiser
11 les plaques amyloïdes. On parle alors de microscopie IRM. Chez la souris transgénique,
12 les plaques apparaissent comme des taches sombres arrondies sur les séquences
13 pondérées en T_2 , probablement en partie car elles contiennent des métaux comme le fer
14 (32). Ces méthodes ne sont pas encore applicables à l'homme car les temps
15 d'acquisition des images sont trop longs bien que certaines études récentes aient permis
16 d'atteindre des temps d'acquisition proches des limites raisonnables chez l'homme.
17 Elles restent en outre limitées du fait du faible nombre d'appareils à très haut champ
18 disponibles.

19

20 **L'imagerie de médecine nucléaire**

21 L'imagerie de médecine nucléaire est également d'un grand intérêt pour la
22 compréhension et l'aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Les deux principales
23 modalités d'imagerie utilisées sont la TEMP (tomographie par émission
24 monophotonique) et la TEP (tomographie par émission de positons).

25

1 **La tomographie par émission monophotonique**

2 La TEMP repose sur la mesure de l'émission des rayonnements gamma d'un traceur
3 radioactif préalablement injecté. De très nombreuses études ont montré l'intérêt de la
4 TEMP dans le diagnostic des démences dégénératives. Dans la maladie d'Alzheimer,
5 elle montre une altération précoce du débit sanguin cérébral dans les régions temporo-
6 pariétales (33) (Fig. 5). La TEMP est principalement utilisée pour le diagnostic précoce
7 de la MA et dans les formes cliniquement atypiques.

8

9 **La tomographie par émission de positons**

10 La TEP au ^{18}F -2-fluoro-2-déoxy-D-glucose (FDG) permet une mesure de la
11 consommation régionale de glucose qui est un reflet du métabolisme neuronal.
12 Dans la maladie d'Alzheimer, on détecte une réduction du métabolisme dans les aires
13 associatives néocorticales (cortex cingulaire postérieur, cortex temporo-pariétal et
14 frontal multimodal) alors que les régions visuelles et sensorimotrices, les ganglions de
15 la base et le cervelet sont relativement préservés (34).

16 Récemment, de nouveaux traceurs radioactifs permettant de marquer
17 spécifiquement la protéine amyloïde ont été développés, notamment le PIB (Pittsburg
18 Compound-B), un traceur marqué au ^{11}C . Ces traceurs permettent d'obtenir des
19 informations quantitatives sur la présence de dépôts amyloïdes dans le cerveau (35).
20 Cette technique est en cours d'évaluation et son intérêt diagnostique est élevé.

21 L'utilisation de la TEP reste toutefois limitée par le nombre relativement faible
22 de caméras disponibles. Cependant, le nombre de machines connaît actuellement une
23 augmentation importante.

24

1 **Références**

- 2 1. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary
3 changes. *Neurobiol Aging* 1995; 16:271-278; discussion 278-284.
- 4 2. Delacourte A, David JP, Sergeant N, et al. The biochemical pathway of
5 neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;
6 52:1158-1165.
- 7 3. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance
8 imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet*
9 *Neurol* 2002; 1:13-21.
- 10 4. Chupin M, Mukuna-Bantumbakulu AR, Hasboun D, et al. Anatomically
11 constrained region deformation for the automated segmentation of the
12 hippocampus and the amygdala: Method and validation on controls and patients
13 with Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2007; 34:996-1019.
- 14 5. Colliot O, Chételat G, Chupin M, et al. Discrimination between Alzheimer
15 disease, mild cognitive impairment and normal aging by using automated
16 segmentation of the hippocampus. *Radiology* 2008; In Press.
- 17 6. Jack CR, Jr., Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG. MR-based hippocampal
18 volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42:183-188.
- 19 7. Lehéricy S, Baulac M, Chiras J, et al. Amygdalohippocampal MR volume
20 measurements in the early stages of Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*
21 1994; 15:929-937.

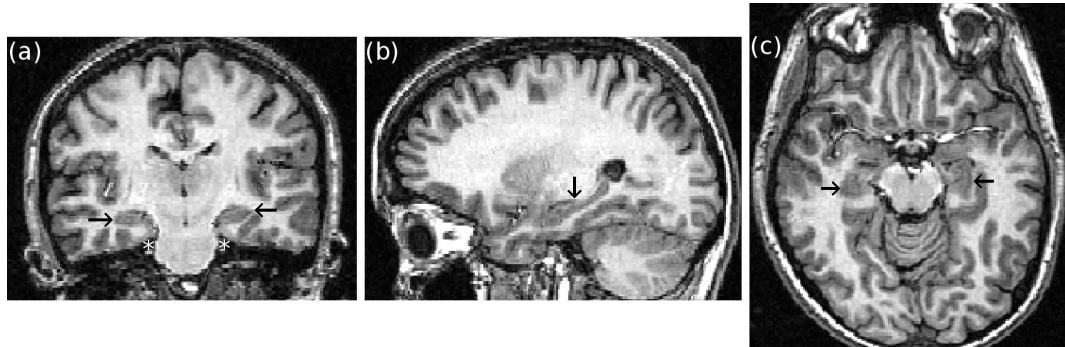
- 1 8. Fox NC, Crum WR, Scahill RI, Stevens JM, Janssen JC, Rossor MN. Imaging of
2 onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping
3 of serial magnetic resonance images. *Lancet* 2001; 358:201-205.
- 4 9. Bobinski M, de Leon MJ, Convit A, et al. MRI of entorhinal cortex in mild
5 Alzheimer's disease. *Lancet* 1999; 353:38-40.
- 6 10. Xu Y, Jack CR, Jr., O'Brien PC, et al. Usefulness of MRI measures of entorhinal
7 cortex versus hippocampus in AD. *Neurology* 2000; 54:1760-1767.
- 8 11. Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, et al. Hippocampal volumes in
9 Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in
10 vascular dementia: An MRI study. *Neurology* 1996; 46:678-681.
- 11 12. Hashimoto M, Kitagaki H, Imamura T, et al. Medial temporal and whole-brain
12 atrophy in dementia with Lewy bodies: a volumetric MRI study. *Neurology*
13 1998; 51:357-362.
- 14 13. Baron JC, Chetelat G, Desgranges B, et al. In vivo mapping of gray matter loss
15 with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2001;
16 14:298-309.
- 17 14. Lerch JP, Pruessner JC, Zijdenbos A, Hampel H, Teipel SJ, Evans AC. Focal
18 decline of cortical thickness in Alzheimer's disease identified by computational
19 neuroanatomy. *Cereb Cortex* 2005; 15:995-1001.
- 20 15. Fan Y, Batmanghelich N, Clark CM, Davatzikos C. Spatial patterns of brain
21 atrophy in MCI patients, identified via high-dimensional pattern classification,

- 1 predict subsequent cognitive decline. *Neuroimage* 2008; 39:1731-1743.
- 2 16. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of
3 Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*
4 2007; 6:734-746.
- 5 17. Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, et al. Use of structural magnetic resonance
6 imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 47:430-
7 439.
- 8 18. Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu Y, et al. Rates of hippocampal atrophy correlate
9 with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000; 55:484-489.
- 10 19. Chételat G, Landeau B, Eustache F, et al. Using voxel-based morphometry to
11 map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a
12 longitudinal MRI study. *Neuroimage* 2005; 27:934-946.
- 13 20. Kaye JA, Swihart T, Howieson D, et al. Volume loss of the hippocampus and
14 temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia.
15 *Neurology* 1997; 48:1297-1304.
- 16 21. Deweer B, Lehericy S, Pillon B, et al. Memory disorders in probable
17 Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J*
18 *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:590-597.
- 19 22. Fama R, Sullivan EV, Shear PK, et al. Selective cortical and hippocampal
20 volume correlates of Mattis Dementia Rating Scale in Alzheimer disease. *Arch*
21 *Neurol* 1997; 54:719-728.

- 1 23. Petersen RC, Jack CR, Jr., Xu YC, et al. Memory and MRI-based hippocampal
2 volumes in aging and AD. *Neurology* 2000; 54:581-587.
- 3 24. de Toledo-Morrell L, Dickerson B, Sullivan MP, Spanovic C, Wilson R, Bennett
4 DA. Hemispheric differences in hippocampal volume predict verbal and spatial
5 memory performance in patients with Alzheimer's disease. *Hippocampus* 2000;
6 10:136-142.
- 7 25. Sandson TA, O'Connor M, Sperling RA, Edelman RR, Warach S. Noninvasive
8 perfusion MRI in Alzheimer's disease: a preliminary report. *Neurology* 1996;
9 47:1339-1342.
- 10 26. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, et al. DWI predicts future progression to
11 Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2005;
12 64:902-904.
- 13 27. Kalus P, Slotboom J, Gallinat J, et al. Examining the gateway to the limbic
14 system with diffusion tensor imaging: the perforant pathway in dementia.
15 *Neuroimage* 2006; 30:713-720.
- 16 28. Small SA, Perera GM, DeLaPaz R, Mayeux R, Stern Y. Differential regional
17 dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline
18 and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999; 45:466-472.
- 19 29. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, et al. Patterns of brain activation in
20 people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2000; 343:450-456.
- 21 30. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity

- 1 distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional
2 MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:4637-4642.
- 3 31. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, et al. 1H MR spectroscopy in common
4 dementias. *Neurology* 2004; 63:1393-1398.
- 5 32. Jack CR, Jr., Garwood M, Wengenack TM, et al. In vivo visualization of
6 Alzheimer's amyloid plaques by magnetic resonance imaging in transgenic mice
7 without a contrast agent. *Magn Reson Med* 2004; 52:1263-1271.
- 8 33. Jagust W. Molecular neuroimaging in Alzheimer's disease. *NeuroRx* 2004;
9 1:206-212.
- 10 34. Herholz K, Salmon E, Perani D, et al. Discrimination between Alzheimer
11 dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET.
12 *Neuroimage* 2002; 17:302-316.
- 13 35. Nordberg A. Amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol* 2007;
14 20:398-402.
15

1 **Figures**



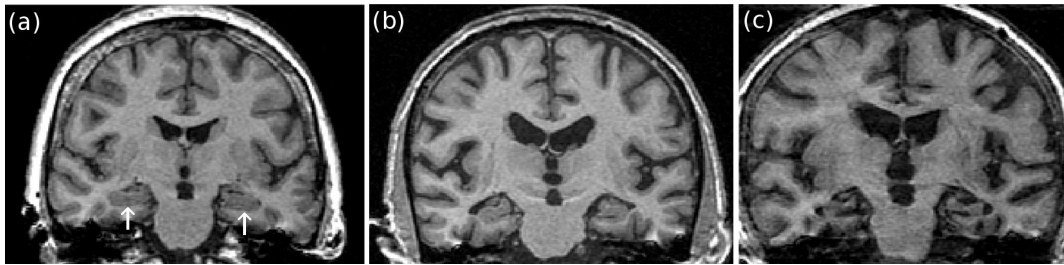
2

3 **Figure 1.** IRM à haute résolution spatiale pondérée en T1. (a) Coupe coronale. (b)

4 Coupe sagittale. (c) Coupe axiale. Les formations hippocampiques sont indiquées par

5 des flèches. Le cortex entorhinal est indiqué par une étoile.

1



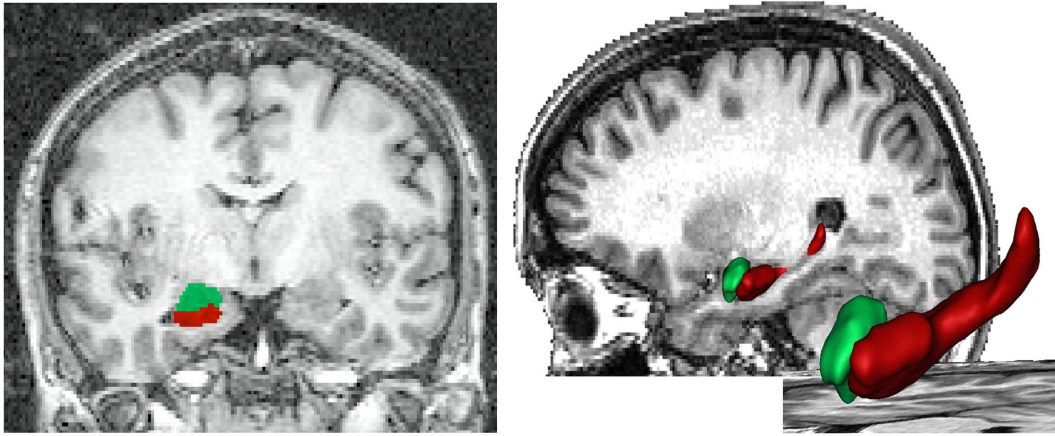
2

3 **Figure 2.** Coupes coronales d'IRM pondérées en T1 montrant l'atrophie

4 hippocampique. (a) Hippocampe normal chez un sujet âgé sain. (b) Atrophie

5 hippocampique débutante chez un patient Alzheimer. (c) Atrophie hippocampique plus

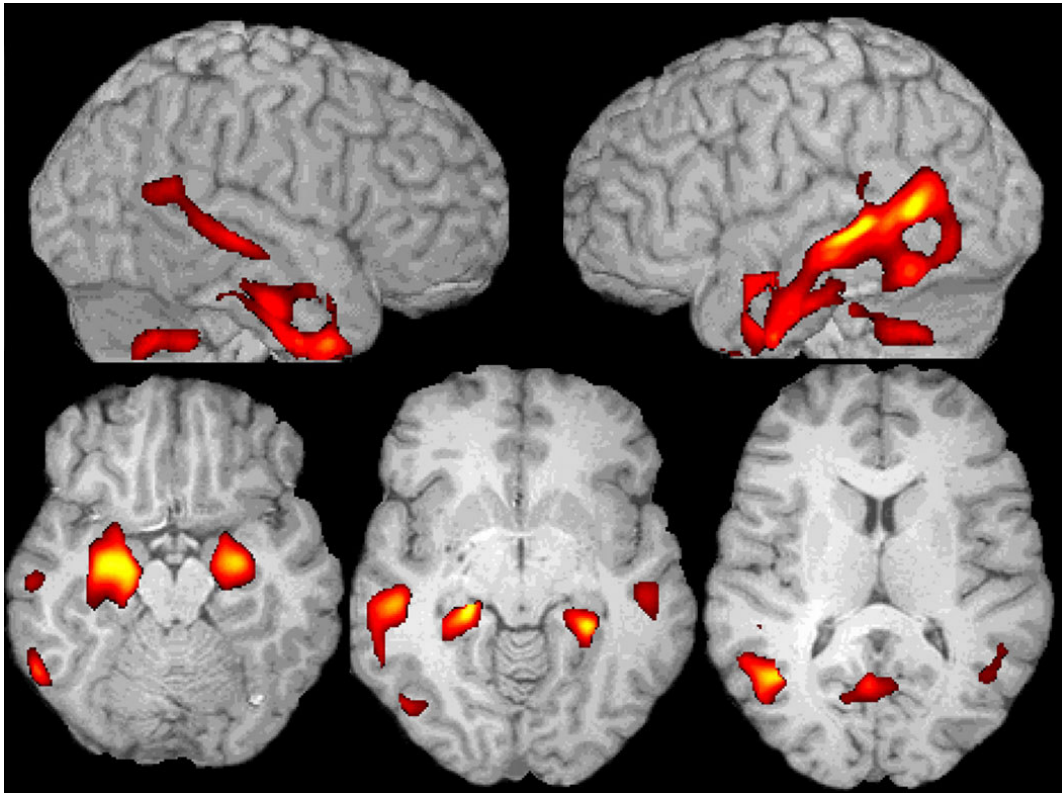
6 marquée. Les hippocampes sont indiqués par des flèches.



1

2 **Figure 3.** Segmentation automatique de l'hippocampe (en rouge) et de l'amygdale (en
3 vert). Le logiciel permet la reconstruction tridimensionnelle des structures et le calcul de
4 leur volume.

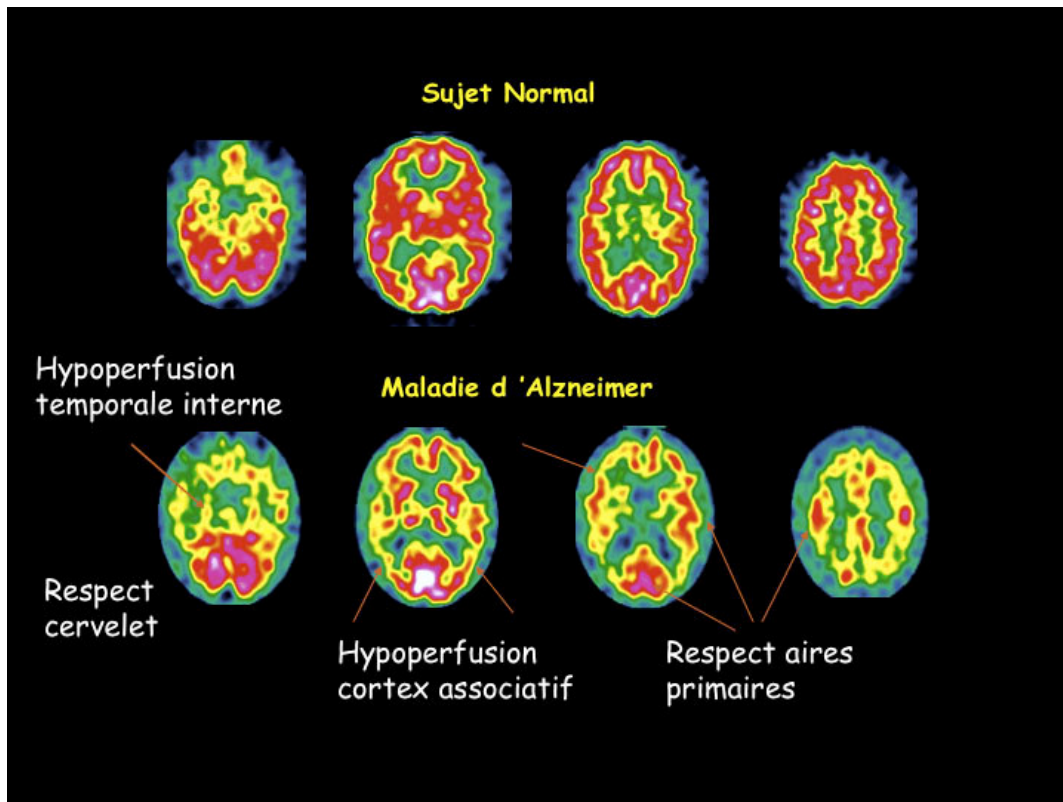
1



2

3 **Figure 4.** Comparaison entre un groupe de patients atteints de la maladie
4 d'Alzheimer et un groupe de sujets âgés sains par la méthode *voxel-based morphometry*
5 (VBM). La figure présente les cartes statistiques de réduction significative de
6 concentration de matière grise entre 15 patients MA et 15 témoins appariés en âge. Les
7 cartes sont superposées à des rendus tridimensionnels (ligne du haut) et à des coupes
8 axiales d'un cerveau de référence (ligne du bas). Les aires significatives correspondent à
9 un seuil $P < 0,05$ corrigé pour les comparaisons multiples. On observe des réductions de
10 la concentration de matière grise dans les structures temporales médiales, les aires
11 temporales latérales et pariétales inférieures, le cingulaire postérieur et le cervelet.

12



1

2 **Figure 5.** Tomographie par émission monophotonique (TEMP). Dans la maladie
 3 d'Alzheimer, on observe habituellement une hypoperfusion de l'ensemble du cortex
 4 associatif, plus marquée dans les aires postérieures, ainsi qu'une hypoperfusion des
 5 structures temporales internes. les aires primaires, les structures sous-corticales, et le
 6 cervelet sont préservés.

7

8

9

10

11