**Biologie Aujourd'hui,** 204 (2), 145-158 (2010)
© Société de Biologie, 2010
DOI: 10.1051/jbio/2010010

# Neuroimagerie de la maladie d'Alzheimer : synthèse et apport à la compréhension des mécanismes physiopathologiques

Nicolas Villain, Gaël Chételat, Béatrice Desgranges et Francis Eustache

Inserm-EPHE-Université de Caen/Basse-Normandie, Unité U923, Laboratoire de Neuropsychologie GIP Cyceron, CHU Côte de Nacre, 14000 Caen, France

Auteur correspondant : Francis Eustache, neuropsycho@chu-caen.fr

Reçu le 15 janvier 2010

**Résumé – Les méthodes de neuroimagerie ont, depuis une dizaine d'années, permis une cartographie des altérations macroscopiques caractérisant la maladie d'Alzheimer : d'un côté l'atrophie de la substance grise, mesurée avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique, prédomine au sein du lobe temporal interne avant de s'étendre au néocortex temporal puis aux autres régions néocorticales ; d'un autre côté les altérations métaboliques, mesurées avec la tomographie par émission de positons couplée au fluorodésoxyglucose (TEP-$^{18}$FDG), concernent en premier lieu le cortex cingulaire postérieur puis la région temporo-pariétale et les régions préfrontales surtout médianes. L'étude de l'intégrité des faisceaux de la substance blanche avec l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) a souligné une diversité d'altérations concernant notamment le cingulum, un faisceau de substance blanche reliant le lobe temporal interne au cortex cingulaire postérieur. Enfin les études d'activation en IRM fonctionnelle ont permis de mettre en évidence des mécanismes compensatoires chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Dans l'ensemble, ces travaux ont mené au postulat de l'existence de deux mécanismes physiopathologiques majeurs dans la maladie d'Alzheimer : d'une part une compensation fonctionnelle et d'autre part une disconnexion. Nos travaux ont largement contribué à étayer cette hypothèse de disconnexion grâce à une double approche, transversale et longitudinale, de neuroimagerie multimodale. Ils soulignent ainsi l'importance des interactions à distance sur les mécanismes locaux dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer et offrent d'intéressantes perspectives quant aux conséquences sur le plan cognitif de ces mécanismes de disconnexion.**

**Mots clés :** Maladie d'Alzheimer / neuroimagerie / disconnexion / atrophie / hypométabolisme

**Abstract – Neuroimaging in Alzheimer's disease: a synthesis and a contribution to the understanding of physiopathological mechanisms.**

**Alzheimer's disease has become a major public health issue for occidental societies. Since animal models of Alzheimer's disease currently fail to perfectly mimic pathophysiological mechanisms or the manifestations of the disease, *in vivo* neuroimaging has a key role in better understanding the pathophysiology of Alzheimer's disease. The diversity of anatomical and functional neuroimaging techniques – anatomical (T1-MRI), functional (fMRI) and diffusion tensor imaging (DTI) *via* magnetic resonance imaging (MRI) as well as positon emission tomography coupled to fluorodeoxyglucose ($^{18}$FDG-PET) – offers a large possibility of investigation of brain alterations in Alzheimer's disease. These techniques have thus provided morphological and functional brain alterations mapping of Alzheimer's disease: on one hand grey matter atrophy first concerns the medial temporal lobe before extending to the temporal neocortex and then other neocortical areas; on the other hand, metabolic alterations are first located within the posterior cingulate cortex and then reach the temporo-parietal area as well as the prefrontal cortex, especially in its medial part. Assessments of white matter alterations**

Article publié par EDP Sciences

**with DTI have highlighted a variety of tract alterations including the cingulum bundle, a white matter tract connecting the medial temporal lobe to the posterior cingulate cortex. Finally fMRI activation studies have evidenced compensatory mechanisms through hyperactivations in Alzheimer's disease patients. Altogether these results have led to the hypothesis of two major pathophysiological mechanisms in Alzheimer's disease: on one hand compensatory mechanisms in regions where atrophy exceeds metabolic alterations, on the other disconnection between medial temporal lobe and posterior cingulate cortex through the cingulum bundle, accounting for higher metabolic than structural alterations in the posterior cingulate cortex. Our work has extensively contributed to this disconnection hypothesis thanks to the use of cross-sectional and longitudinal multi-modal neuroimaging approaches. It has underlined the relevance of distant over local mechanisms in the pathophysiology of Alzheimer's disease and offers new perspectives to the exploration of the neural bases of cognitive impairments in this disorder.**

**Key words:** Alzheimer's disease / neuroimaging / disconnection / atrophy / hypometabolism

## Abréviations

BOLD = *Blood Oxygen Level Dependent*
CA = Corne d'Ammon
DBM = *Deformation Based Morphometry*
DNF = Dégénérescences Neuro-Fibrillaires
DSCr = Débit Sanguin Cérébral régional
DTI = *Diffusion Tensor Imaging*
EVP = Effets de Volume Partiels
$^{18}$FDG = [18]-fluoro-2-désoxy-D-glucose
MCI = *Mild Cognitive Impairment*
MNI = *Montreal Neurological Institute*
LCR = Liquide Céphalo-Rachidien
PAC = *Percent of Annual Change*
TEP = Tomographie par Emission de Positons
VBM = *Voxel Based Morphometry*

Les estimations appliquées à la population française évaluaient qu'en 2004, 850 000 personnes souffraient d'un syndrome démentiel, parmi lesquelles environ 600 000 de maladie d'Alzheimer (Helmer *et al.*, 2006). Les données concernant la population mondiale estiment à environ 31 millions le nombre de personnes souffrant de démence en 2009 (Alzheimer's Disease International, 2009). La prévalence augmente de manière exponentielle avec l'âge et touche en moyenne 4,7 % des personnes de plus de 60 ans. Le vieillissement des populations des pays en voie de développement conduit à estimer qu'en 2020, 48 millions de personnes dans le monde pourraient souffrir de démence, et 90 millions en 2040. La maladie d'Alzheimer représente donc une maladie fréquente et engendre de graves conséquences pour le patient et son entourage. C'est encore une maladie sous-diagnostiquée et sous-médicalisée, exposant à une inégalité d'accès aux soins. Pour toutes ces raisons, la maladie d'Alzheimer est considérée comme un grand problème de santé publique.

La maladie d'Alzheimer se caractérise sur le plan histologique par trois grands types de lésions : les dégénérescences neurofibrillaires (DNF), les dépôts extracellulaires de protéine $\beta$-amyloïde et les pertes neuronales et synaptiques (Duyckaerts *et al.*, 2009). Ces altérations neuropathologiques sont observées lors d'examens post-mortem mais peuvent désormais être étudiées plus ou moins directement *in vivo* grâce à différentes techniques d'imagerie cérébrale. Il est possible de mettre en correspondance ces marqueurs de la structure et du fonctionnement cérébral avec les troubles neuropsychologiques des patients, en particulier les déficits mnésiques qui sont les premiers à survenir. Les relations entre les altérations neuropathologiques et les signes cliniques sont toutefois complexes car de nombreux mécanismes intermédiaires interviennent : des phénomènes de compensation fonctionnelle (plasticité synaptique et neurogenèse), de réserve cognitive et diverses variations biologiques interindividuelles. La diversité des méthodes d'imagerie cérébrale se révèle particulièrement précieuse pour mieux comprendre ces mécanismes intermédiaires et ainsi la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer et ses liens avec les modifications cognitives.

## IRM anatomique et atrophie de la substance grise

La technique d'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) est une méthode non-invasive qui permet d'obtenir des images tri- ou bi-dimensionnelles du

cerveau d'une précision anatomique submillimétrique. Plusieurs types d'informations peuvent être obtenus selon la séquence IRM utilisée. Les images anatomiques pondérées en T1 permettent d'obtenir le meilleur contraste entre la substance grise et la substance blanche.

Afin de passer d'une image à une mesure de l'atrophie cérébrale, diverses méthodes d'analyse sont possibles : l'analyse visuelle ou volumétrique de régions d'intérêt et l'analyse voxel à voxel (« VOlumetric piXEL », élément unitaire des images numériques en trois dimensions). L'analyse visuelle repose sur une quantification de l'atrophie cérébrale d'une structure déterminée *a priori* (région d'intérêt) à l'aide de repères visuels sur les coupes cérébrales. Pour s'affranchir des aspects subjectifs, il est possible d'effectuer des mesures linéaires entre certains points de repères anatomiques. Ce type de mesure est rapide, objectif et assez reproductible pour ce qui est de l'hippocampe, structure clef pour ce type d'investigation. Cependant, il s'agit d'une estimation très indirecte du volume de la structure, biaisée par le choix de coupes *a priori* et qui ne permet pas une quantification globale de la structure.

L'approche volumétrique vise à quantifier le volume total de substance grise d'une structure anatomique définie *a priori* selon des atlas neuroanatomiques. Elle consiste à délimiter le contour de la structure d'intérêt sur toutes les coupes où elle apparaît. Cette mesure directe permet ainsi d'accéder au volume de la structure entière. L'expertise et l'expérience de l'observateur interviennent dans la délimitation de la structure, ce qui rend cette méthode imparfaitement reproductible. Il s'agit par ailleurs d'une méthode longue et fastidieuse. Ces méthodes, visuelle et volumétrique, restent limitées par le caractère plus ou moins subjectif et la reproductibilité imparfaite de leur mesure. Elles sont également limitées par la définition anatomique de la structure qui empêchera potentiellement de détecter des modifications au sein de sous-structures.

Ces limitations ont conduit au développement de méthodes automatiques qui visent à étudier les modifications de la substance grise dans l'ensemble du cerveau. Elles peuvent être séparées en trois grandes catégories : les méthodes volumétriques qui mesurent la densité ou le volume de substance grise dans chaque voxel du cerveau (VBM pour *Voxel Based Morphometry*), les méthodes surfaciques qui quantifient l'épaisseur de substance grise en tout point de la surface corticale (= vortex, chaque point de la surface équivalent à un nœud d'un graphe), et les méthodes fondées sur les mesures des modifications de forme des structures anatomiques (DBM pour *Deformation Based Morphometry*). Toutes ces méthodes reposent sur un même principe : la déformation de chaque cerveau dans un espace stéréotaxique commun (habituellement l'espace du *Montreal Neurological Institute* [MNI] ou celui de Talairach & Tournoux, 1988), appelée normalisation spatiale, afin d'effectuer dans chaque voxel ou vertex des images, des analyses statistiques de groupe à partir de sujets dont la morphologie cérébrale diffère. Le prix à payer pour ces analyses exhaustives dans l'ensemble du cerveau est la perte d'une partie de la précision des images d'origine, et la nécessité d'utiliser un seuil statistique particulièrement conservateur afin de tenir compte des comparaisons multiples (du fait du nombre important de voxels, donc de tests effectués dans l'image).

Les premières études en IRM anatomique dans la maladie d'Alzheimer ont d'abord ciblé une ou plusieurs régions d'intérêt, s'intéressant en particulier au lobe temporal interne, massivement touché par les DNF et impliqué dans les troubles de la mémoire épisodique qui dominent le tableau clinique de la maladie d'Alzheimer (Fouquet *et al.*, 2007, pour revue). La perte de volume de l'hippocampe se situe aux alentours de 20 à 40 % selon les études. L'altération structurale de cette région est déjà présente au stade pré-démentiel de la maladie (MCI pour *Mild Cognitive Impairment*). La diminution de volume de l'hippocampe et du cortex entorhinal distingue, parmi les patients MCI amnésiques, ceux qui évoluent vers une maladie d'Alzheimer (dits « converteurs ») des non-converteurs avec une sensibilité et une spécificité variables de l'ordre de 60–80 % selon les études (Apostolova & Thompson, 2008 ; Vemuri *et al.*, 2009). Plus récemment, l'étude volumétrique des sous-champs hippocampiques, *via* des séquences IRM de très haute résolution, a également fait l'objet d'investigations. Ces travaux soulignent une atteinte préférentielle et précoce du sous-champ CA1 dans la maladie d'Alzheimer, recouvrant les données neuropathologiques sur les DNF et la perte neuronale (Mueller & Weiner, 2009). La volumétrie de régions d'intérêt a aussi été utilisée pour étudier d'autres structures, relevant également une atrophie dépassant la formation hippocampique et impliquant l'amygdale, le néocortex temporal, le cortex frontal, pariétal et cingulaire.

L'étude exhaustive de l'atrophie cérébrale n'a pu être réalisée qu'avec l'apparition des méthodes automatiques. La méthode VBM a été utilisée pour la première fois dans un groupe important de patients dans notre laboratoire par Baron *et al.* (2001), et depuis par de nombreux autres auteurs (voir Schroeter *et al.*, 2009, pour une récente méta-analyse). Chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer très légère et légère, l'atrophie touche l'hippocampe, le gyrus parahippocampique, plus particulièrement le cortex entorhinal, et l'amygdale. À des stades plus avancés, le cortex temporo-pariétal, le cortex cingulaire postérieur et le précuneus, le cortex cingulaire antérieur, l'insula

ainsi que le cortex frontal sont atteints. Enfin, le cortex occipital et le cervelet semblent préservés relativement longtemps. Nous avons été les premiers à rapporter des résultats d'analyses VBM chez des patients MCI amnésiques (Chételat *et al.*, 2002). Cette étude a confirmé l'atrophie du lobe temporal interne et montré que, déjà à ce stade, l'atrophie s'étendait à d'autres régions comme le néocortex temporal et les cortex cingulaires antérieur et postérieur. Ces résultats ont par la suite été confirmés par des études sur de grands échantillons ou des méta-analyses (Schroeter *et al.*, 2009 ; Risacher *et al.*, 2009). Cette approche a permis de confirmer que l'atrophie de l'hippocampe, comparée à l'atrophie des autres régions cérébrales, s'avérait bien un des meilleurs prédicteurs du développement ultérieur de la maladie d'Alzheimer chez les patients MCI mais également que l'atrophie du néocortex temporal, des régions pariétales, frontales et cingulaires était plus marquée chez les patients qui développeront la maladie d'Alzheimer (converteurs) que chez les patients cliniquement stables.

Thompson et collaborateurs (2003) ont été les premiers à mesurer l'épaisseur corticale chez des patients souffrant de maladie d'Alzheimer et ont ainsi rapporté un profil d'altération très similaire à celui mis en évidence grâce à la VBM : une diminution majeure de l'épaisseur du cortex entorhinal associée à une diminution significative de l'ordre de 15 % de l'épaisseur du néocortex temporal et pariétal ainsi que du cortex cingulaire postérieur et antérieur. Ce profil de diminution d'épaisseur corticale chez les MCI a été retrouvé par plusieurs travaux ultérieurs décrivant en plus une diminution importante de l'épaisseur corticale au sein du cortex cingulaire postérieur. Ces mesures d'épaisseur corticale, notamment dans le cortex entorhinal, le néocortex temporal, pariétal, cingulaire postérieur, se sont également avérées significatives pour prédire l'évolution clinique des patients MCI vers la maladie d'Alzheimer (Seo *et al.*, 2007 ; Bakkour *et al.*, 2009).

En résumé, les modifications morphologiques de la substance grise sont très importantes au niveau du lobe temporal interne et particulièrement de l'hippocampe. L'atrophie est présente dès les stades prédémentiels et concerne d'autres régions corticales comme le néocortex temporal, le lobe pariétal et le gyrus cingulaire. Avec l'avancée dans la maladie, l'ensemble du cortex présente des altérations structurales et l'atrophie s'accentue dans les régions premièrement atteintes. L'ensemble de ces altérations, et notamment l'atteinte majeure du lobe temporal interne, semble mimer la progression des DNF dans le cerveau, suggérant que l'IRM anatomique est assez sensible pour surveiller *in vivo* la progression de la pathologie. Néanmoins la valeur diagnostique de cet outil utilisé seul n'est pas satisfaisante d'un point de vue clinique (Apostolova & Thompson, 2008 ; Vemuri *et al.*, 2009).

## TEP au repos

La tomographie par émission de positions (TEP) permet de visualiser et de quantifier, dans un organe vivant, la répartition d'un radiotraceur émetteur de positons. Après un bref trajet dans la matière, le positon s'annihile avec un électron en émettant deux photons de direction opposée. Le principe de la TEP est de déceler exclusivement les deux photons d'annihilation, d'identifier leur parcours et de reconstruire sous forme d'images la distribution de la radioactivité, permettant à la fois de localiser la molécule marquée et d'en mesurer la concentration tissulaire locale. Les systèmes TEP actuels sont capables d'enregistrer simultanément plusieurs coupes cérébrales ou tout le volume cérébral, d'obtenir des images séquentielles à des intervalles de quelques secondes et d'atteindre des résolutions spatiales inférieures à 2 mm. Les images ainsi recueillies contiennent, dans chaque voxel, le nombre de désintégrations observées en un laps de temps donné et donc la concentration du radiotraceur dans cette unité volumique. La TEP permet d'accéder au métabolisme cérébral du glucose dans des conditions de repos en utilisant le fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 ($^{18}$FDG) comme radiotraceur. Cette mesure, utilisant un radio-isotope à la demi-vie longue, reflète une consommation cérébrale moyenne de glucose sur environ une heure chez des sujets ne recevant, le plus souvent, aucune consigne particulière si ce n'est de rester éveillé ; elle a été très utilisée dans la maladie d'Alzheimer.

Les images obtenues en TEP présentent une moins bonne résolution (de l'ordre de 50 mm$^3$ pour les meilleures machines) que les acquisitions anatomiques IRM (de l'ordre du millimètre cube), ce qui les rend plus sensibles aux effets de volume partiels (EVP). Ainsi, plus la résolution des images est faible, plus le signal d'un voxel contient de valeurs pouvant provenir de structures cérébrales différentes. Par exemple dans le cas de la mesure de la concentration du $^{18}$FDG en TEP, le marqueur étant théoriquement absent dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et principalement présent dans la substance grise, la mesure du signal au sein de voxels à la limite de la substance grise et proches du LCR est sous-estimée. Ces EVP sont plus importants pour les structures de petite taille, comme l'hippocampe, mais également lors de certains processus pathologiques (comme l'atrophie corticale) qui entraînent une réduction de la taille des structures. Ainsi, pour les structures atrophiées, les EVP peuvent induire une sous-estimation des mesures fonctionnelles et, par conséquent, l'hypométabolisme observé est au

moins en partie attribuable à l'atrophie. Plusieurs logiciels permettent d'effectuer une correction de ces EVP en se servant d'images de meilleure résolution (par exemple l'IRM) et d'*a priori* théoriques sur la provenance du signal. Cette correction n'est cependant pas utilisée dans toutes les études et constitue donc un point critique à considérer pour l'interprétation des résultats.

Le principe d'analyse des images TEP est très similaire à celui effectué sur les données IRM, à l'exception de l'analyse visuelle de régions d'intérêt qui n'a été que très peu utilisée. Pour les études d'imagerie fonctionnelle dans lesquelles un examen IRM est réalisé chez les mêmes sujets, les images anatomiques peuvent être utilisées pour tracer le contour des structures d'intérêt. Les données anatomiques doivent dans un premier temps être recalées sur les volumes TEP, avant que les régions d'intérêt ne soient définies sur ces images anatomiques recalées. Les régions tracées peuvent alors être reportées sur les données TEP, afin d'extraire les valeurs métaboliques des structures d'intérêt. L'analyse exhaustive des images TEP repose sur la méthode voxel à voxel et donc sur la normalisation de l'image dans un espace stéréotaxique commun.

Le profil d'atteinte fonctionnelle dans la maladie d'Alzheimer est relativement constant à travers les études en TEP-$^{18}$FDG, utilisant la méthode des régions d'intérêt ou voxel à voxel (Mosconi *et al.*, 2008, pour revue). Ainsi, l'hypométabolisme du cortex cingulaire postérieur et du cortex temporo-pariétal est caractéristique des patients atteints de maladie d'Alzheimer (Fouquet *et al.*, 2007 ; Langbaum *et al.* 2009 ; Schroeter *et al.*, 2009). Avec l'avancée de la maladie, le cortex frontal est également affecté alors que l'hypométabolisme continuerait à s'aggraver au sein des régions associatives postérieures (Desgranges *et al.*, 1998 ; Fouquet *et al.*, 2007).

Dès le stade prédémentiel de MCI, les régions hypofonctionnelles dans la maladie d'Alzheimer légère sont déjà touchées. Comparés à des sujets âgés sains, les patients atteints de MCI amnésique présentent un hypométabolisme au niveau de la région cingulaire postérieure qui rendrait compte des déficits de récupération des informations en mémoire (Chételat *et al.*, 2003a). Cependant, lorsque les converteurs sont comparés aux non-converteurs, c'est le dysfonctionnement du cortex temporo-pariétal droit qui différencie le mieux ces deux populations de patients MCI (Chételat *et al.*, 2003b). De plus, cet hypométabolisme est corrélé avec le déclin cognitif évalué au bout de 18 mois (Chételat *et al.*, 2005). Les études longitudinales chez les patients MCI, comparés aux sujets contrôles, ont souligné que l'évolution de l'hypométabolisme concerne les cortex frontal, pariétal, temporal et cingulaire alors que les MCI converteurs se distingueraient des non-converteurs par une évolution de l'hypométabolisme plus importante au sein du gyrus cingulaire antérieur et de l'aire subgénuale situés dans le cortex préfrontal médian ventral (Fouquet *et al.*, 2009). Ainsi, les explorations fonctionnelles au repos en TEP-$^{18}$FDG dans le MCI ont permis d'identifier un marqueur de diagnostic précoce potentiel : l'hypométabolisme du cortex temporo-pariétal droit, qui serait plus sensible et plus spécifique pour prédire l'évolution clinique des patients que les mesures en neuropsychologie et en IRM anatomique (Chételat *et al.*, 2005). Néanmoins les données issues de la TEP ne permettent pas à elles seules de porter un diagnostic avec suffisamment de certitude même si conjointement à d'autres mesures elles peuvent contribuer à l'améliorer (Mosconi, 2005 ; Jagust *et al.*, 2007).

Ces différents résultats obtenus chez des patients atteints de MCI et de la maladie d'Alzheimer avérée pourraient suggérer la préservation fonctionnelle du lobe temporal interne, et de l'hippocampe en particulier. En fait, les études rapportent des résultats contradictoires en montrant son atteinte fonctionnelle, ou sa préservation, y compris dans de grands échantillons de patients (Herholz *et al.*, 2002). Mevel et collaborateurs (2007), dans notre laboratoire, ont tranché ce débat en soulignant qu'au-delà des caractéristiques méthodologiques couramment citées comme pouvant interférer avec les mesures du métabolisme hippocampique (correction d'EVP, etc.), l'hippocampe présente bien un hypométabolisme précoce chez les patients MCI mais celui-ci est bien moins important que l'altération métabolique observée dans le cortex cingulaire postérieur (voir *infra*).

La constance du profil d'atteinte métabolique observée entre les études chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer ou de MCI ne traduit cependant pas l'hétérogénéité du profil d'altération métabolique rencontrée au niveau individuel. Lorsque l'on analyse les altérations métaboliques individuellement, de nombreuses autres régions sont touchées en plus du cortex cingulaire postérieur. L'hypométabolisme des régions associatives postérieures semble ainsi représenter plutôt le dénominateur commun des altérations fonctionnelles observées dans la maladie d'Alzheimer (Salmon *et al.*, 2009) que refléter une forte atteinte métabolique chez ces patients. Ceci pourrait par ailleurs expliquer l'insuffisante valeur diagnostique de cette mesure quand elle est utilisée seule (Jagust *et al.*, 2007).

Peu de travaux ont étudié les relations entre hypométabolisme et neuropathologie dans la maladie d'Alzheimer. Toutefois, avec l'apparition des marqueurs TEP des plaques amyloïdes, de nouvelles données ont été apportées quant aux relations entre métabolisme et dépôts d'A$\beta$. Ainsi, les études couplant TEP-$^{18}$FDG et TEP-PIB (le PIB étant un radiotraceur se fixant aux dépôts de protéine $\beta$-amyloïde)

ont fait ressortir une superposition des altérations métaboliques et des dépôts amyloïdes principalement au sein des régions cingulaire et temporo-pariétale, mais également des discordances au niveau du lobe frontal dorso-latéral qui présentait de nombreux dépôts amyloïdes mais peu d'altérations métaboliques (Drzezga *et al.*, 2008). Ainsi, les relations entre métabolisme du glucose et neuropathologie dans la maladie d'Alzheimer nécessitent de plus amples investigations. Les dépôts amyloïdes semblent avoir une influence sur le métabolisme mais cette relation paraît complexe car elle diffère en fonction des régions cérébrales.

## IRM et altération de la substance blanche

L'étude des altérations de la substance blanche dans la maladie d'Alzheimer se fait principalement *via* deux types d'acquisitions IRM : l'IRM anatomique T1 ou l'IRM du tenseur de diffusion (DTI pour *diffusion tensor imaging*). Les acquisitions DTI mesurent les micromouvements aléatoires des molécules d'eau et plusieurs de leurs propriétés : leur rayon moyen de mouvement dans un laps de temps donné (« quantité » de diffusion) et si elles diffusent dans toutes les directions ou pas (anisotropie de diffusion). Ces mesures sont intéressantes pour étudier l'intégrité des fibres nerveuses de la substance blanche puisque l'organisation parallèle des axones et des couches concentriques de myéline restreignent la diffusion de l'eau, la rendant ainsi physiologiquement anisotrope. L'altération des fibres peut conduire à une augmentation de la « quantité » de diffusion ou à une diminution de l'anisotropie de diffusion. En réalisant des acquisitions pondérées en diffusion dans au moins six directions, il est possible d'extraire le « tenseur de diffusion » qui synthétise l'ensemble des informations de diffusion mesurées dans chaque direction de l'espace. Des cartes permettent ensuite de reconstituer le trajet des fibres de substance blanche passant par une ou plusieurs régions d'intérêt tracées selon des *a priori* anatomiques ou fonctionnels.

Une fois encore, la quantification des altérations de la substance blanche sur les images T1 ou DTI se fait *via* des analyses quantitatives de régions d'intérêt ou *via* des analyses exhaustives. L'analyse des altérations de la substance blanche *via* les IRM T1 repose sur l'approche VBM décrite auparavant. Historiquement, les premières études de quantification des altérations de la substance blanche dans la maladie d'Alzheimer se sont intéressées à la volumétrie du corps calleux, le seul faisceau de substance blanche facilement délimitable, *via* des régions d'intérêt sur des IRM T1. Elles ont ainsi rapporté une atrophie du corps calleux dans la maladie d'Alzheimer, celle-ci prédominant dans le genou et le splénium. Contrairement à l'étude de l'atrophie de la substance grise, l'étude de l'atrophie de la substance blanche dans le cerveau entier ne s'est pas énormément développée avec l'apparition de la VBM. Good *et al.* (2002) ont été les premiers à décrire l'atrophie de la substance blanche en VBM chez des patients souffrant de maladie d'Alzheimer, soulignant une atrophie péri-insulaire, pariétale, péritrigonale et du fornix. D'autres auteurs ont ensuite décrit une atrophie dans la racine du lobe temporal, les pédoncules cérébelleux, la *corona radiata* et au sein du corps calleux (Fouquet *et al.*, 2007, pour revue). L'atrophie de la substance blanche temporo-polaire (correspondant au faisceau unciné) et parahippocampique (voie perforante) a également été rapportée. Enfin, Misra *et al.* (2009) ont décrit, sur de grands échantillons, qu'au temps initial les MCI converteurs présentaient une atrophie plus importante de la substance blanche temporo-polaire (faisceau unciné) et de la substance blanche préfrontale médiane (partie rostrale du faisceau cingulaire) par comparaison aux non-converteurs.

Le faible nombre d'études en VBM tranche avec les études DTI, qui, apparues au début des années 2000, dominent les investigations sur la substance blanche dans la maladie d'Alzheimer. À l'image des données volumétriques, le corps calleux présente des anomalies de diffusion. Les autres fibres de substance blanche des lobes cérébraux sont également altérées. De façon intéressante, une atteinte des fibres de substance blanche autour de la région cingulaire postérieure et plus précisément du cingulum a été soulignée. De plus, les fibres de substance blanche traversant le lobe temporal médian seraient altérées tout comme le faisceau unciné, le faisceau longitudinal supérieur et le fornix. Chez les patients MCI, les fibres de substance blanche traversant le lobe temporal interne et autour du cortex cingulaire postérieur sont atteintes. Par ailleurs, les fibres de la substance blanche seraient altérées au niveau du corps calleux, autour du thalamus et dans les régions frontales et pariéto-temporales.

Au-delà de quelques dénominateurs communs (atteinte du corps calleux, du cingulum, et des fibres traversant le lobe temporal interne), et contrairement aux mesures des altérations morphologiques et fonctionnelles de la substance grise en IRM ou en TEP, les altérations de la substance blanche dans la maladie d'Alzheimer semblent relativement distribuées avec des localisations assez hétérogènes. Ceci témoigne probablement de la diversité des méthodes et des séquences utilisées et des indices mesurés et de certaines faiblesses méthodologiques. En outre, cette méthodologie d'imagerie est récente et concerne un nombre restreint d'études, ce qui contribue probablement aussi à cette hétérogénéité. Enfin, la diversité des étiologies responsables d'altérations de la substance blanche dans la maladie d'Alzheimer peuvent

également expliquer cette hétérogénéité des résultats d'imagerie sur les altérations de la substance blanche.

## Imagerie d'activation et maladie d'Alzheimer

Les méthodes décrites jusqu'à présent visaient à mettre en évidence soit les altérations cérébrales morphologiques, soit les altérations cérébrales fonctionnelles associées à la maladie d'Alzheimer. Ces mesures fonctionnelles représentent des activités moyennes sur un long laps de temps (environ une heure) alors que les sujets sont dans une activité cérébrale de « repos ». Avec l'apparition des méthodes d'imagerie dites « d'activation » de meilleure résolution temporelle, il a été possible d'observer directement l'activité cérébrale associée à une tâche. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, cela a rendu possible l'étude de la perturbation de l'activité cérébrale associée à une tâche particulière et également l'observation des mécanismes compensatoires.

L'étude de l'activité cérébrale avec les méthodes « d'activation » s'appuie principalement sur deux techniques d'imagerie cérébrale hémodynamique : l'IRM fonctionnelle (IRMf) et la TEP couplée au radiotraceur $H_2^{15}O$, l'utilisation de cette dernière permettant de mesurer le débit sanguin cérébral régional (DSCr). La méthode d'IRMf, actuellement privilégiée, exploite les propriétés magnétiques intrinsèques du sang (effet BOLD : *Blood Oxygen Level Dependent*). L'excellente résolution temporelle de l'IRMf (1,5 à 6 sec selon les séquences et imageurs) a permis l'apparition de paradigmes expérimentaux dits « événementiels » où les conditions expérimentales peuvent être uniques et durer quelques secondes. Les différentes conditions expérimentales doivent néanmoins être répétées afin d'obtenir un rapport signal sur bruit raisonnable, mais peuvent ainsi être mélangées. Dans une tâche de reconnaissance en mémoire, cela permet par exemple une présentation aléatoire d'items nouveaux et déjà vus, là où la TEP-$H_2^{15}O$ contraignait la présentation successive d'items nouveaux pendant 90 secondes, puis d'items déjà vus pendant 90 secondes.

Contrairement aux méthodes d'imagerie présentées jusqu'ici, aucune quantification directe des données TEP-$H_2^{15}O$ et IRMf n'est possible à partir des volumes cérébraux bruts. La méthode de quantification de régions d'intérêt pour ces données d'activation se fait donc *a posteriori*, après un ensemble de traitements et d'analyses statistiques. Ainsi, la majorité des études utilise les méthodes voxel par voxel car les logiciels permettant ces analyses intègrent, le plus souvent, les traitements et analyses statistiques spécifiques à ces données d'activation.

Les résultats d'imagerie fonctionnelle en activation dans la maladie d'Alzheimer sont hétérogènes du fait des fortes variabilités inter-études inhérentes à cette méthode. De nombreux facteurs contribuent à cette variabilité et principalement la diversité des tâches cognitives utilisées et des contrastes étudiés. Schwindt & Black (2009) ont effectué une méta-analyse des études ayant utilisé des paradigmes de mémoire épisodique, montrant, lors de l'encodage de l'information, une hypoactivation hippocampique, frontale (moyenne et médiane), pariétale et cingulaire mais également une hyperactivation frontale inférieure gauche et temporale. Lors de la récupération d'informations en mémoire épisodique, les patients présentaient également une hypoactivation hippocampique, frontale (supérieure et moyenne), et pariétale supérieure, et à l'inverse sollicitaient davantage le gyrus frontal inférieur de manière bilatérale et le lobule pariétal inférieur. Des hyperactivations frontales ont également été rapportées chez les patients MCI (Fouquet *et al.*, 2007, pour revue). Ainsi, l'IRMf montre qu'en dépit d'atteintes structurales majeures, les patients recrutent des réseaux supplémentaires qui, à défaut de compenser les performances déficientes, soulignent la présence d'une plasticité et d'une adaptation cérébrale longtemps ignorées dans les pathologies neurodégénératives. Ces hyperactivations, notamment frontales, sont souvent considérées comme le témoin d'une mise en œuvre plus importante des ressources attentionnelles et/ou des fonctions exécutives par les patients pour effectuer la même tâche que les sujets âgés témoins (Fouquet *et al.*, 2007, pour revue). Plus récemment, Peters *et al.* (2009) ont conforté ces résultats sur la mise en jeu de réseaux alternatifs en montrant que, lors d'une tâche de mémoire de travail verbale, impliquant les réseaux fronto-pariétaux chez les sujets âgés témoins, les patients souffrant de maladie d'Alzheimer pouvaient engager des mécanismes alternatifs impliquant l'hippocampe, une région pourtant largement atrophiée et hypofonctionnelle lors des tâches de mémoire épisodique.

Bookheimer et ses collaborateurs (2000) ont été les premiers à mettre en évidence une hyperactivation hippocampique paradoxale lors de tâches de mémoire épisodique aux stades prédémentiels de la maladie d'Alzheimer. Celle-ci a en effet été montrée durant une tâche de récupération en mémoire épisodique chez des sujets âgés asymptomatiques, mais à risque de développer la maladie d'Alzheimer (porteurs d'au moins un allèle $\varepsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E). En outre, grâce à un suivi clinique, ils ont montré que cette hyperactivation pouvait prédire le déclin cognitif ultérieur. Cette hyperactivation de l'hippocampe a également été observée chez des patients MCI par plusieurs auteurs, même si ce résultat n'est pas constant entre les études (Fouquet *et al.*, 2007, pour revue).

Afin d'expliquer ces discordances, la sévérité clinique de la maladie a été mise en cause, ce qui a conduit à l'hypothèse d'une hyperactivation hippocampique compensatoire précoce et transitoire dans la maladie d'Alzheimer, témoignant de l'évolution de la pathologie à un stade où les performances mnésiques sont faiblement altérées. Cette activité pourrait par la suite chuter en dessous de celle des témoins avec l'évolution de la maladie (Prvulovic *et al.*, 2005).

Les études d'activation ont paradoxalement conduit les chercheurs à s'intéresser à la notion d'activité cérébrale au repos. En effet, un intérêt particulier a été porté aux désactivations induites par les tâches cognitives, soulignant qu'un ensemble de régions est plus activé au repos que lors de sollicitations cognitives diverses. Ces régions sont retrouvées de façon relativement consensuelle (quelles que soient les tâches cognitives demandées au sujet) et il a été proposé que leur coactivation forme un réseau par défaut reflétant le fonctionnement « par défaut » du cerveau. En plus des désactivations, l'étude des réseaux cérébraux activés au repos est possible par l'analyse des fluctuations basses fréquences ($< 0{,}1$ Hz) du signal BOLD au cours du temps en IRMf. Chez le sujet sain, le réseau par défaut impliquerait notamment le gyrus cingulaire postérieur, le cortex pariétal inférieur, le lobe temporal interne et le cortex frontal médian (voir par exemple Buckner *et al.*, 2008, pour revue). Étant donné la concordance entre ces régions et celles qui sont hypométaboliques dans la maladie d'Alzheimer, de nombreuses études se sont intéressées au réseau par défaut dans cette maladie et ont montré diverses atteintes (Fouquet *et al.*, 2007 ; Mevel *et al.*, sous presse pour revues). Ainsi, la maladie d'Alzheimer, en plus d'entraîner des diminutions d'activations pendant la réalisation d'une tâche cognitive, pourrait également entraîner des défauts de désengagement de régions sollicitées au repos, pourtant nécessaires pour effectuer une tâche, contribuant ainsi aux mauvaises performances cognitives.

## Synthèse des résultats d'imagerie : discordances et hypothèses

L'atrophie de la substance grise observée dans la maladie d'Alzheimer semble débuter au sein du lobe temporal interne puis s'étendre aux aires néocorticales temporales, pariétales, cingulaires, frontales. À l'inverse, les altérations du métabolisme du glucose concernent en premier lieu les aires postérieures, notamment le cortex cingulaire postérieur avant de toucher les régions pariétales et temporales puis frontales. Ces deux profils d'altération semblent donc à première vue discordants même si plusieurs régions touchées plus tardivement (notamment les aires frontales) sont altérées à la fois structuralement et fonctionnellement. Ces discordances ont également été renforcées par des études multimodales d'imagerie cérébrale couplant mesures morphologiques et fonctionnelles. En effet ces études ont permis un recueil de données en parallèle dans un même groupe de patients sans biais d'échantillon et en utilisant une procédure de traitement d'image voxel à voxel comparable. Ces études ont ainsi pointé deux types de discordances : d'un côté, les régions fortement atrophiées et relativement peu hypofonctionnelles comme le lobe temporal interne, et de l'autre, des régions disproportionnellement hypoperfusées ou hypométaboliques au regard des altérations morphologiques (cortex cingulaire postérieur et lobules pariétaux) (Chételat *et al.*, 2008). Chacun de ces paradoxes a fait l'objet d'intenses débats dans la littérature. Ces discordances ont ainsi conduit à deux hypothèses : la première essayant de rendre compte des « atrophies excédant l'hypofonctionnement » et la seconde, des « hypofonctionnements excédant l'atrophie ».

La première hypothèse est celle d'une compensation fonctionnelle opérant au sein de la formation hippocampique : du fait de la perte importante de neurones et de synapses, l'activité des neurones restants serait augmentée, expliquant ainsi la préservation relative des mesures fonctionnelles effectuées dans l'hippocampe au cours de la maladie d'Alzheimer. Cette hypothèse est confortée par plusieurs éléments et notamment, comme nous l'avons vu, par l'observation en IRMf « d'hyperactivations hippocampiques » lors de tâches de mémoire chez les patients aux stades prédémentiels de la maladie d'Alzheimer (*cf. supra*). Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce phénomène. Des travaux expérimentaux ont montré une augmentation d'activité de la choline acétyl-transférase chez des patients MCI par comparaison à des sujets témoins et à des patients atteints de maladie d'Alzheimer (DeKosky *et al.*, 2002). Des modifications de différents neurotransmetteurs au sein de l'hippocampe pourraient faire suite à des phénomènes pathologiques survenant au cours de la maladie, notamment la perte des afférences provenant du cortex entorhinal, et se traduire d'un point de vue histologique sous la forme d'une croissance aberrante et non fonctionnelle des projections cholinergiques. Ainsi, cette augmentation de densité ou d'activité de neurotransmetteurs au niveau des terminaisons synaptiques hippocampiques pourrait potentialiser l'activité synaptique des neurones restants, elle-même principal corrélat du métabolisme du glucose mesuré en TEP, et ainsi expliquer cette discordance entre altérations fonctionnelle et structurale dans cette région (Chételat *et al.*, 2008).

La seconde hypothèse a été proposée afin d'expliquer l'hypofonctionnement majeur excédant les

pertes locales de tissu au sein des régions associatives postérieures, et plus particulièrement du cortex cingulaire postérieur. Elle postule que cet hypofonctionnement serait la conséquence d'un effet à distance des zones présentant une importante atrophie, autrement dit la résultante d'un diaschisis. Ce terme a été introduit par Constantin von Monakow en 1902 pour désigner un mécanisme d'inhibition fonctionnelle, à distance d'un foyer primitif, susceptible de rendre compte de certains phénomènes cliniques transitoires. Dans le domaine de la neuroimagerie, ce terme a été repris par Baron et collaborateurs (1980) pour expliquer l'hypométabolisme cérébelleux controlatéral à un infarctus supra-tentoriel (*i.e.* localisé dans l'espace au-dessus du cervelet). Le postulat d'un mécanisme de diaschisis dans la maladie d'Alzheimer ne respecte pas strictement les critères énoncés initialement par von Monakow puisque celui-ci le définissait comme la conséquence transitoire et réversible d'une lésion neuronale aiguë. Alors que les infarctus cérébraux correspondent bien à un phénomène de lésion neuronale aiguë, les lésions neuronales des maladies neurodégénératives sont au contraire d'apparition lente et insidieuse. De plus, les altérations fonctionnelles observées dans la maladie d'Alzheimer ne sont pas transitoires mais permanentes et s'aggravent avec l'avancée de la maladie. Les mécanismes de ce diaschisis dans la maladie d'Alzheimer sont donc vraisemblablement différents de ceux observés en cas de lésion cérébrale aiguë et focale. Au-delà du problème strictement terminologique, plusieurs travaux expérimentaux dans des domaines très variés ont conduit à émettre l'hypothèse selon laquelle la maladie d'Alzheimer pourrait être, au moins en partie, un syndrome de disconnexion, c'est-à-dire être la conséquence de la perte de communications à distance par lésion axonale.

Les travaux de neuroimagerie ont à plusieurs reprises apporté des preuves indirectes aux phénomènes de disconnexion et en particulier en faveur d'une disconnexion entre les aires temporales internes, atrophiées, et les aires associatives postérieures, hypofonctionnelles. Les premiers travaux en faveur de cette hypothèse concernent l'observation d'anomalies de la substance blanche (le cingulum) reliant l'hippocampe et le cortex cingulaire postérieur, mais des travaux plus récents menés au sein de notre laboratoire ont montré des relations plus directes entre les différents types de perturbations, et surtout ont permis de mettre en évidence une séquence temporelle de ces anomalies.

## Diaschisis et maladie d'Alzheimer

Dans une première étude, Villain *et al.* (2008) ont cherché à établir les relations entre atteintes morphologiques de la substance grise, de la substance blanche et les altérations métaboliques observées aux stades précoces de la maladie d'Alzheimer. En effet, l'hypothèse de disconnexion suggère l'existence d'un lien entre atrophie hippocampique et hypométabolisme cingulaire postérieur *via* la désafférentation des fibres hippocampo-cingulaires contenues au sein du faisceau cingulaire (ou cingulum). L'étude a porté sur 18 patients au stade léger de maladie d'Alzheimer probable ayant bénéficié d'un examen IRM-T1 et TEP-$^{18}$FDG. Dans un premier temps, nous avons extrait les valeurs hippocampiques moyennes de densité de substance grise puis effectué une régression linéaire voxel à voxel avec les cartes de densité de substance blanche de l'ensemble du cerveau. Cette analyse a mis en évidence la partie caudale du cingulum. Nous avons ensuite extrait les valeurs moyennes de densité de substance blanche de cette partie du cingulum et réalisé une seconde régression linéaire voxel à voxel entre ces valeurs et les cartes de TEP-$^{18}$FDG. Cette dernière analyse a révélé des corrélations significatives au sein de la partie rétrospléniale du cortex cingulaire postérieur mais également dans le gyrus cingulaire moyen, le thalamus, les corps mamillaires, le gyrus parahippocampique, l'hippocampe et le cortex temporo-pariétal droit. Ces résultats sont les premiers à montrer de façon complète la relation entre atrophie hippocampique, altération des fibres hippocampo-cingulaires et hypométabolisme du cortex cingulaire postérieur, et viennent ainsi renforcer l'hypothèse de diaschisis dans la maladie d'Alzheimer. Ils soulignent par ailleurs la spécificité de la relation hippocampo-cingulum, puisque parmi les faisceaux de substance blanche connectés à l'hippocampe et atteints dans la maladie d'Alzheimer, le cingulum est le seul dont l'altération soit corrélée à l'atrophie hippocampique. Enfin, le cortex cingulaire, le thalamus, les corps mamillaires, le gyrus parahippocampique et l'hippocampe sont des éléments du circuit de Papez, connu pour jouer un rôle clef dans les processus mnésiques. Ainsi, l'atteinte du faisceau cingulaire, liée à celle de l'hippocampe, pourrait avoir des répercussions s'étendant au-delà du cortex cingulaire postérieur et entraînant un dysfonctionnement de l'ensemble de ce réseau responsable des troubles mnésiques qui caractérisent la maladie d'Alzheimer.

Dans une seconde étude (Villain *et al.*, soumis), nous nous sommes attachés à décrire la temporalité entre les altérations morphologiques et métaboliques au stade pré-démentiel de la maladie d'Alzheimer. Nous avons souhaité évaluer si les relations entre ces diverses altérations représentent des évènements qui surviennent de manière parallèle ou qui se succèdent. En effet, la mise en évidence d'une succession ou séquence entre les différentes altérations cérébrales

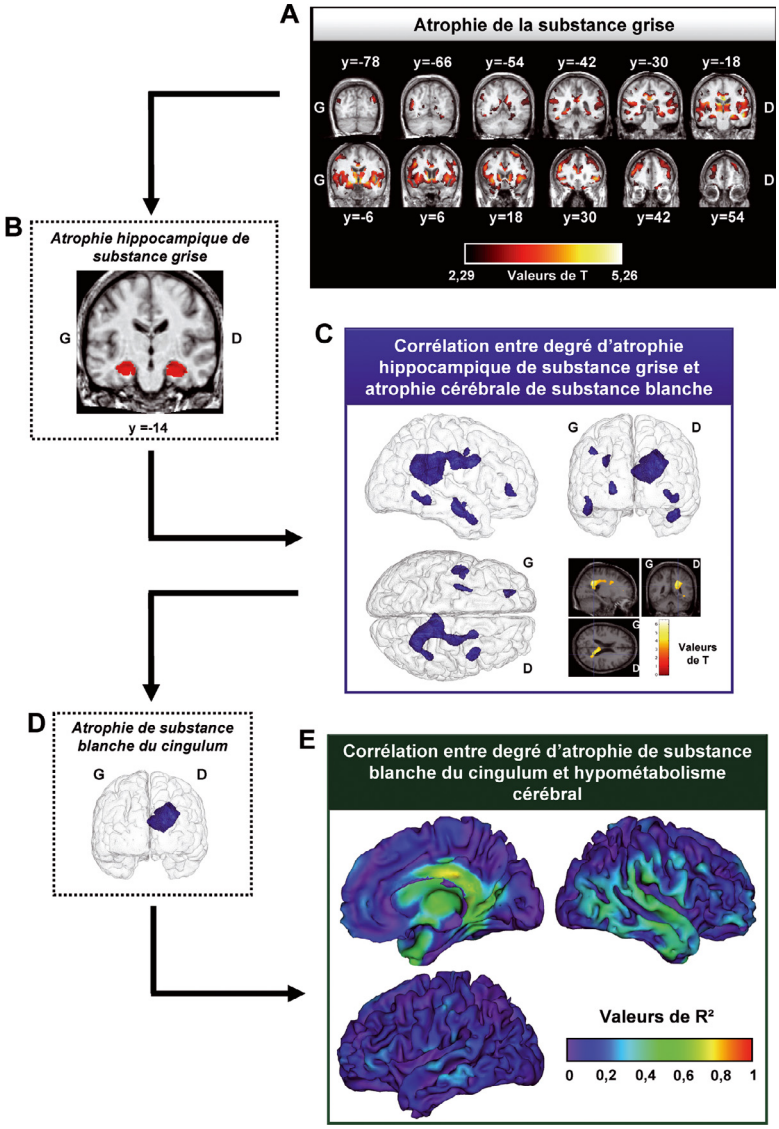



**Fig. 1.** Illustration des relations transversales entre atrophie de la substance grise, atrophie de la substance blanche et hypométabolisme de la substance grise. Nous avons dans un premier temps évalué les aires cérébrales significativement atrophiées chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer par comparaison aux sujets âgés témoins (tests t de Student entre les valeurs de densité de substance grise des patients souffrant de maladie d'Alzheimer et des sujets âgés contrôles dans chaque voxel des images) (A). Nous avons ensuite extrait les valeurs de densité de substance grise au sein des régions significativement atrophiées de l'hippocampe (B) et avons effectué des corrélations de Pearson entre ces valeurs et les valeurs de densité de substance blanche dans chaque voxel du cerveau. Ces corrélations de Pearson se sont révélées significatives au sein du cingulum (C). Nous avons ensuite extrait les valeurs de densité de substance blanche au sein du cingulum identifié à l'étape précédente (D) et effectué des corrélations de Pearson entre ces valeurs et les valeurs de métabolisme de la substance grise dans chaque voxel du cerveau. Ces corrélations de Pearson ont cette fois-ci révélé le cortex cingulaire postérieur, mais également le cortex cingulaire moyen, le thalamus, les corps mamillaires, le cortex parahippocampique et le cortex temporo-pariétal droit (E). Le seuil statistique utilisé pour chaque analyse est $p < .05$ corrigé des comparaisons multiples. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel SPM (*Statistical Parametric Mapping* ; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) et les rendus des résultats avec le logiciel BrainVisa/Anatomist (www.brainvisa.info). Les résultats des analyses effectuées sont représentés sous forme de superposition des cartes statistiques de résultats (valeurs de $T$ ou $R^2$ dans chaque voxel des images) sur l'IRM moyenne (A, B) ou sur une vue 3D de l'IRM moyenne (C, D, E) des 17 patients atteints de maladie d'Alzheimer dans l'espace stéréotaxique standard de MNI (*Montreal Neurological Institute* ; voir texte). Les coordonnées sont données dans l'espace stéréotaxique standard de MNI. Adapté de Villain *et al.* (2008). G = gauche ; D = droite.

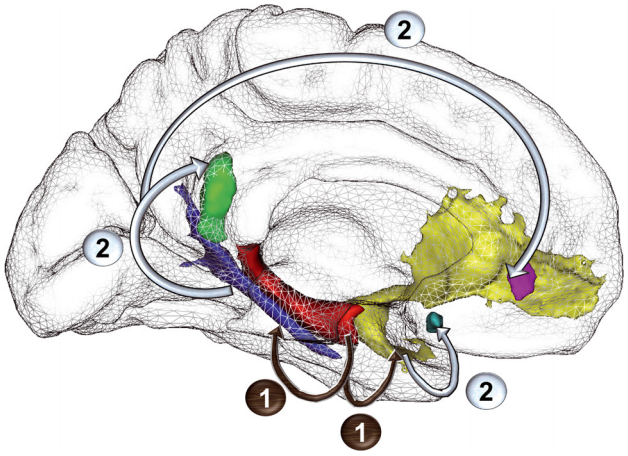



**Fig. 2.** Synthèse des résultats sur les relations longitudinales entre atrophie de la substance grise, atrophie de la substance blanche et hypométabolisme de la substance grise. Premièrement nous avons retrouvé des corrélations significatives entre le degré d'atrophie initial de l'hippocampe (rouge) et l'évolution de l'atrophie de la substance blanche au sein du cingulum (bleu) et du faisceau unciné (jaune) alors que la relation inverse (corrélations entre évolution de l'atrophie de substance grise de l'hippocampe et atrophie initiale de substance blanche au sein du cingulum et du faisceau unciné) n'était pas significative et significativement plus faible (1 : flèches marron). D'une part l'atrophie initiale du cingulum était ensuite corrélée à l'évolution de l'hypométabolisme au sein du cortex cingulaire postérieur (vert) et antérieur (rose), alors que la relation inverse n'était pas significative et significativement plus faible (2 : flèche bleue). D'autre part l'atrophie initiale du faisceau unciné était corrélée à l'évolution de l'hypométabolisme au sein de l'aire subgénuale (cyan) alors que la relation inverse n'était pas significative et significativement plus faible (2 : flèche bleue). Le seuil statistique utilisé pour chaque analyse est $p < .001$ non corrigé des comparaisons multiples. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel SPM (*Statistical Parametric Mapping* ; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) et les rendus des résultats avec le logiciel BrainVisa/Anatomist (www.brainvisa.info). Adapté de Villain *et al.* (soumis).

permettrait d'apporter des arguments en faveur de l'existence de relations de cause à effet. Pour répondre à cette question, nous nous sommes appuyés sur des données d'imagerie multimodale (IRM anatomique et TEP-$^{18}$FDG) et longitudinales de 17 patients MCI amnésiques. Chaque patient a bénéficié d'examens IRM-T1 et TEP-$^{18}$FDG à l'inclusion (t0) et dix-huit mois plus tard (t18). Pour chaque patient et chaque modalité (substance blanche, substance grise, issues de la segmentation de l'IRM anatomique et TEP-$^{18}$FDG), une image représentant le degré d'évolution entre t0 et t18 (*PAC, percent of annual change*) a été créée. Afin de mettre en évidence un lien temporel entre deux altérations A et B, des analyses de corrélations entre les valeurs d'altération initiale de A (valeurs t0) et les valeurs d'évolution de l'altération de B dans les dix-huit mois suivants (valeurs PAC) ont été réalisées. Si une relation significative était mise en évidence entre les valeurs t0 de A et les valeurs PAC de B, nous testions ensuite le caractère unidirectionnel de cette relation. Pour cela, nous avons comparé statistiquement les coefficients de corrélation (R) de la corrélation entre les valeurs t0 de B et les valeurs PAC de A, à ceux de la première corrélation, *i.e.* entre les valeurs t0 de A et les valeurs t0 de B pour montrer qu'ils étaient bien significativement moins forts (relation t0 A-PAC B > relation t0 B-PAC A). Grâce à cette méthode de corrélation entre valeurs t0 et valeurs PAC puis de comparaison de coefficients de corrélation, nous avons mis en évidence une séquence d'événements entre les différentes altérations morphologiques ou métaboliques précédemment décrites dans la maladie d'Alzheimer. Ces analyses ont ainsi révélé que les relations à distance se faisaient dans le sens prédit par l'hypothèse de diaschisis : l'atrophie hippocampique initiale (t0) est reliée à l'évolution ultérieure de l'altération du cingulum (valeurs PAC) mais pas l'inverse (coefficient de corrélation entre t0 cingulum et PAC hippocampe significativement plus faible) et l'atrophie initiale du cingulum est à son tour corrélée à l'évolution métabolique ultérieure au sein du cortex cingulaire postérieur mais pas l'inverse. Par ailleurs nous avons montré que ce phénomène de disconnexion hippocampique s'étendait également à d'autres régions cérébrales. L'atrophie de l'hippocampe a en effet été retrouvée corrélée, d'une part, à l'évolution de l'hypométabolisme dans le cortex cingulaire antérieur *via* l'atrophie du cingulum, et d'autre part, à l'évolution de l'hypométabolisme dans le cortex subgénual *via* l'atrophie du faisceau unciné. Ces résultats mettent en lumière l'importance des phénomènes de disconnexion pour expliquer les évolutions des atteintes métaboliques aux stades prédémentiels de la maladie d'Alzheimer.

Ces travaux offrent de nouvelles perspectives quant aux bases neurales des troubles cognitifs dont souffrent les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Jusqu'à présent les travaux menés dans ce domaine, et notamment les travaux de notre équipe *via* la méthode des corrélations cognitivo-métaboliques (Desgranges *et al.*, 1998, 2002 ; Eustache *et al.*, 2001, 2004), avaient permis une cartographie extensive et détaillée des régions dont le dysfonctionnement est responsable de troubles cognitifs chez les patients. Les avancées de la neuroimagerie et notamment celles concernant le phénomène de disconnexion permettent désormais d'étendre ces investigations avec une dimension physiopathologique supplémentaire. En effet, une approche corrélative couplant diverses modalités

d'imagerie, par exemple celles utilisées dans nos études (densité de substance grise et de substance blanche et métabolisme du glucose), permet de mettre en évidence les réseaux, et non simplement les régions, responsables des troubles cognitifs chez les patients. Les prémices de ces investigations ont été menées dans notre équipe dès 2003 par Chételat et collaborateurs (Chételat *et al.*, 2003a). Ces travaux ont montré que les performances de récupération en mémoire épisodique étaient corrélées d'un côté au métabolisme du cortex cingulaire postérieur et de l'autre à la densité de substance grise de l'hippocampe, alors que les performances d'encodage en mémoire épisodique étaient quant à elles reliées à la densité de substance grise et au métabolisme de l'hippocampe. Ces travaux suggèrent donc que la disconnexion hippocampo-cingulaire est responsable des difficultés de récupération en mémoire épisodique alors qu'un réseau intra-hippocampique serait quant à lui à l'origine des déficits d'encodage en mémoire épisodique. En ajoutant les données concernant l'intégrité de la substance blanche et en étendant ces analyses à d'autres scores neuropsychologiques, nous pourrions ainsi aboutir à une meilleure compréhension des bases neurales des troubles cognitifs. Par ailleurs, les récentes avancées dans l'étude fonctionnelle des réseaux cognitifs *via* les analyses de connectivité fonctionnelle ou effective avec l'IRMf permettent également d'envisager l'étude des relations entre phénomènes de disconnexion et troubles cognitifs.

## Conclusion

La neuroanatomie fonctionnelle a contribué à donner une autre image de la maladie d'Alzheimer que celle qui prévalait antérieurement. À défaut de modèles animaux reproduisant totalement l'ensemble des manifestations et mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer (Duyckaerts *et al.*, 2008), la neuroimagerie a démontré toute sa place dans l'amélioration des connaissances de la physiopathologie. Ces méthodes ont en effet permis de dresser une véritable cartographie des altérations structurales et fonctionnelles de la maladie d'Alzheimer, soulignant certaines discordances qui ont permis le postulat de diverses hypothèses physiopathologiques. Les travaux menés depuis une dizaine d'années ont montré qu'il était possible, avec la neuroimagerie, d'étudier ces mécanismes physiopathologiques et d'apporter des arguments forts en faveur de certaines hypothèses. Ainsi, ils ont révélé des processus jusqu'alors insoupçonnés dans les maladies neurodégénératives : phénomènes de disconnexion et mécanismes compensatoires. À l'heure où les recherches sur les neurosciences s'orientent vers l'exploration des réseaux cérébraux, ces découvertes offrent des perspectives intéressantes, notamment sur les conséquences de ces phénomènes de disconnexion sur les troubles cognitifs dont souffrent les patients.

## Références


Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2009.

Apostolova L.G., Thompson P.M., Mapping progressive brain structural changes in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 2008, 46, 1597–1612.

Bakkour A., Morris J.C., Dickerson B.C., The cortical signature of prodromal AD: regional thinning predicts mild AD dementia. *Neurology*, 2009, 72, 1048–1055.

Baron J.C., Bousser M.G., Comar D., Castaigne P., Crossed cerebellar diaschisis in human supratentorial infarction. *Ann Neurol*, 1980, 8, 128.

Baron J.C., Chételat G., Desgranges B., Perchey G., Landeau B., de la Sayette V., Eustache F., *In vivo* mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 2001, 14, 298–309.

Bookheimer S.Y., Strojwas M.H., Cohen M.S., Saunders A.M., Pericak-Vance M.A., Mazziotta J.C., Small G.W., Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2000, 343, 450–456.

Buckner R.L., Andrews-Hanna J.R., Schacter D.L., The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann NY Acad Sci*, 2008, 1124, 1–38.

Chételat G., Desgranges B., de la Sayette V., Viader F., Eustache F., Baron J.C., Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport*, 2002, 13, 1939–1943.

Chételat G., Desgranges B., de la Sayette V., Viader F., Berkouk K., Landeau B., Lalevee C., Le Doze F., Dupuy B., Hannequin D., Baron J.C., Eustache F., Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in mild cognitive impairment. *Brain*, 2003a, 126, 1955–1967.

Chételat G., Desgranges B., de la Sayette V., Viader F., Eustache F., Baron J.C., Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*, 2003b, 60, 1374–1377.

Chételat G., Eustache F., Viader F., de la Sayette V., Pelerin A., Mezenge F., Hannequin D., Dupuy B., Baron J.C., Desgranges B., FDG-PET measurement is more accurate than neuropsychological assessments to predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment. *Neurocase*, 2005, 11, 14–25.

Chételat G., Desgranges B., Landeau B., Mezenge F., Poline J.B., de la Sayette V., Viader F., Eustache F., Baron J.C., Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain*, 2008, 131, 60–71.

DeKosky S.T., Ikonomovic M.D., Styren S.D., Beckett L., Wisniewski S., Bennett D.A., Cochran E.J., Kordower

J.H., Mufson E.J., Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*, 2002, 51, 145–155.

Desgranges B., Baron J.C., de la Sayette V., Petit-Taboué M.C., Benali K., Landeau B., Lechevalier B., Eustache F., The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain*, 1998, 121, 611–631.

Desgranges B., Baron J.C., Lalevee C., Giffard B., Viader F., de la Sayette V., Eustache F., The neural substrates of episodic memory impairment in Alzheimer's disease as revealed by FDG-PET: relationship to degree of deterioration. *Brain*, 2002, 125, 1116–1124.

Drzezga A., Grimmer T., Henriksen G., Stangier I., Perneczky R., Diehl-Schmid J., Mathis C.A., Klunk W.E., Price J., DeKosky S., Wester H.J., Schwaiger M., Kurz A., Imaging of amyloid plaques and cerebral glucose metabolism in semantic dementia and Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 2008, 39, 619–633.

Duyckaerts C., Potier M.C., Delatour B., Alzheimer disease models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol*, 2008, 115, 5–38.

Duyckaerts C., Delatour B., Potier M.C., Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol*, 2009, 118, 5–36.

Eustache F., Desgranges B., Giffard B., de la Sayette V., Baron J.C., Entorhinal cortex disruption causes memory deficit in early Alzheimer's disease as shown by PET. *Neuroreport*, 2001, 12, 683–685.

Eustache F., Piolino P., Giffard B., Viader F., de la Sayette V., Baron J.C., Desgranges B., In the course of time: a PET study of the cerebral substrates of autobiographical amnesia in Alzheimer's disease. *Brain*, 2004, 127, 1549–1560.

Fouquet M., Villain N., Chételat G., Eustache F., Desgranges B., Cerebral imaging and physiopathology of Alzheimer's disease. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2007, 5, 269–279.

Fouquet M., Desgranges B., Landeau B., Duchesnay E., Mezenge F., de la Sayette V., Viader F., Baron J.C., Eustache F., Chételat G., Longitudinal brain metabolic changes from amnestic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, 2009, 132, 2058–2067.

Good C.D., Scahill R.I., Fox N.C., Ashburner J., Friston K.J., Chan D., Crum W.R., Rossor M.N., Frackowiak R.S., Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias. *NeuroImage*, 2002, 17, 29–46.

Helmer C., Pasquier F., Dartigues J.F., Epidemiology of Alzheimer disease and related disorders. *Med Sci (Paris)*, 2006, 22, 288–296.

Herholz K., Salmon E., Perani D., Baron J.C., Holthoff V., Frolich L., Schonknecht P., Ito K., Mielke R., Kalbe E., Zundorf G., Delbeuck X., Pelati O., Anchisi D., Fazio F., Kerrouche N., Desgranges B., Eustache F., Beuthien-Baumann B., Menzel C., Schroder J., Kato T., Arahata Y., Henze M., Heiss W.D., Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *NeuroImage*, 2002, 17, 302–316.

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, 871–877.

Langbaum J.B., Chen K., Lee W., Reschke C., Bandy D., Fleisher A.S., Alexander G.E., Foster N.L., Weiner M.W., Koeppe R.A., Jagust W.J., Reiman E.M., Categorical and correlational analyses of baseline fluorodeoxyglucose positron emission tomography images from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *NeuroImage*, 2009, 45, 1107–1116.

Mevel K., Desgranges B., Baron J.C., Landeau B., de la Sayette V., Viader F., Eustache F., Chételat G., Detecting hippocampal hypometabolism in Mild Cognitive Impairment using automatic voxel-based approaches. *NeuroImage*, 2007, 37, 18–25.

Mevel K., Grassiot B., Chételat G., Defer G., Desgranges B., Eustache F., The Default Mode Network: cognitive role and pathological disturbances. *Rev Neurol (Paris)*. Sous Presse.

Misra C., Fan Y., Davatzikos C., Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in MCI patients, and their use in prediction of short-term conversion to AD: results from ADNI. *NeuroImage*, 2009, 44, 1415–1422.

Mosconi L., Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32, 486–510.

Mosconi L., Pupi A., de Leon M.J., Brain glucose hypometabolism and oxidative stress in preclinical Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci*, 2008, 1147, 180–195.

Mueller S.G., Weiner M.W., Selective effect of age, Apo e4, and Alzheimer's disease on hippocampal subfields. *Hippocampus*, 2009, 19, 558–564.

Peters F., Collette F., Degueldre C., Sterpenich V., Majerus S., Salmon E., The neural correlates of verbal short-term memory in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Brain*, 2009, 132, 1833–1846.

Prvulovic D., Van de Ven V., Sack A.T., Maurer K., Linden D.E., Functional activation imaging in aging and dementia. *Psychiatry Res*, 2005, 140, 97–113.

Risacher S.L., Saykin A.J., West J.D., Shen L., Firpi H.A., McDonald B.C., Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Curr Alzheimer Res*, 2009, 6, 347–361.

Salmon E., Kerrouche N., Perani D., Lekeu F., Holthoff V., Beuthien-Baumann B., Sorbi S., Lemaire C., Collette F., Herholz K., On the multivariate nature of brain metabolic impairment in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2009, 30, 186–197.

Schroeter M.L., Stein T., Maslowski N., Neumann J., Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients. *NeuroImage*, 2009, 47, 1196–1206.

Schwindt G.C., Black S.E., Functional imaging studies of episodic memory in Alzheimer's disease: a quantitative meta-analysis. *NeuroImage*, 2009, 45, 181–190.

Seo S.W., Im K., Lee J.M., Kim Y.H., Kim S.T., Kim S.Y., Yang D.W., Kim S.I., Cho Y.S., Na D.L., Cortical thickness in single- versus multiple-domain amnestic mild cognitive impairment. *NeuroImage*, 2007, 36, 289–297.

Talairach J., Tournoux P., *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. 1988, Thieme, New York.

Thompson P.M., Hayashi K.M., de Zubicaray G., Janke A.L., Rose S.E., Semple J., Herman D., Hong M.S., Dittmer S.S., Doddrell D.M., Toga A.W., Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2003, 23, 994–1005.

Vemuri P., Wiste H.J., Weigand S.D., Shaw L.M., Trojanowski J.Q., Weiner M.W., Knopman D.S., Petersen R.C., Jack C.R.Jr., MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: predicting future clinical change. *Neurology*, 2009, 73, 294–301.

Villain N., Desgranges B., Viader F., de la Sayette V., Mezenge F., Landeau B., Baron J.C., Eustache F., Chételat G., Relationships between hippocampal atrophy, white matter disruption, and gray matter hypometabolism in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2008, 28, 6174–6181.

Villain N., Fouquet M., Baron J.C., Mezenge F., Landeau B., de la Sayette V., Viader F., Eustache F., Desgranges B., Chételat G., Sequential relationships between gray matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. Soumis.