Améliorer le diagnostic des formes atypiques de la maladie d'Alzheimer

Thèse

David Bergeron

Doctorat en neurobiologie
Philosophiæ doctor (Ph. D.)

Québec, Canada

© David Bergeron, 2022



Améliorer le diagnostic des formes atypiques de la maladie d'Alzheimer

Thèse

David Bergeron

Sous la direction de :

Robert Jr. Laforce MD PhD LPsych FRCPC

RÉSUMÉ

La maladie d'Alzheimer (MA) et les troubles neurocognitifs associés représentent l'un des plus grands défis de santé publique de notre époque. Le développement de tests de dépistage cognitifs et de différents outils diagnostics tels que l'imagerie structurelle ont permis d'améliorer le dépistage et le diagnostic de la MA. Néanmoins, il est maintenant bien reconnu que la MA peut se présenter de façon atypique, par des déficits initialement isolés aux sphères langagières, visuospatiales ou comportementales, avec préservation relative de la mémoire. Le diagnostic différentiel des troubles neurocognitifs s'est aussi élargi pour inclure les différentes variantes cliniques de la démence frontotemporale (DFT), des syndromes parkinsoniens atypiques, etc. La reconnaissance et le diagnostic de ces troubles neurocognitifs sont actuellement sous-optimaux, entraînant des délais de diagnostic et de traitement. Différents outils diagnostics ont été développés pour améliorer le dépistage de ces troubles neurocognitifs atypiques en clinique de mémoire académique.

Les objectifs de ce travail doctoral sont d' :

1. Améliorer notre compréhension et caractérisation des variantes non amnésiques de la MA.
2. Optimiser l'utilisation et l'interprétation d'outils diagnostiques pour améliorer le diagnostic des troubles neurocognitifs atypiques.

Ce travail doctoral s'articule autour de deux objectifs, six études principales et dix publications additionnelles.

Objectif 1 : Améliorer notre compréhension et la caractérisation des variantes non amnésiques de la MA.

- Étude 1 : Revue systématique de la littérature sur les variantes non amnésiques de la MA et des causes de sa variabilité clinique anatomique.
- Étude 2 : Étude rétrospective sur le profil clinique anatomique de la MA frontale.

- Étude 3 : Étude multicentrique sur la caractérisation de l'aphasie primaire progressive liée à la MA.

Objectif 2 : Optimiser l'utilisation et l'interprétation d'outils diagnostics pour améliorer le diagnostic des troubles neurocognitifs atypiques.

- Étude 4 : Interprétation d'un hypométabolisme du gyrus cingulaire postérieur à la TEP-FDG dans les variantes non mnésiques de la MA.
- Étude 5 : Méta-analyse sur la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative de la TEP amyloïde.
- Étude 6 : Impact de l'analyse des biomarqueurs Alzheimer dans le LCR sur le diagnostic des troubles neurocognitifs en clinique de mémoire.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ ***ii***

LISTE DES TABLEAUX ***vii***

LISTE DES FIGURES ***ix***

LISTE DES ABRÉVIATIONS ***xi***

REMERCIEMENTS ***xiii***

AVANT-PROPOS ***xv***

Introduction ***1***

Les troubles neurocognitifs : un problème de santé publique **1**

La nosologie des démences **2**

Perspective historique 2

Classification basée sur la pathologie 3

Classification basée sur la sévérité 10

Classification par syndrome clinique-anatomique 14

Démarche diagnostique du trouble neurocognitif **21**

Anamnèse 22

Examen neurologique 23

Tests de dépistage cognitifs 24

Évaluation cognitive complémentaire 26

Tests sanguins 27

Imagerie structurelle 27

Imagerie moléculaire 28

Ponction lombaire et analyse du LCR 37

Biomarqueurs sanguins 38

Tests génétiques 39

Autopsie 42

Options thérapeutiques **42**

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase 42

Mémantine 43

Antipsychotiques 43

Thérapies anti-amyloïdes 44

Thérapies anti-Tau 46

Autres avenues thérapeutiques 46

Accompagnement et planification pour le futur 46

Problématique ***48***

Objectifs ***49***

Objectif 1 - Améliorer la compréhension et la caractérisation des variantes non mnésiques de la MA ____ *50*

Chapitre 1 : Revue narrative de la littérature sur les variantes non amnésiques de la MA et des causes de sa variabilité clinique anatomique ____ **50**

Résumé ____ 50
Abstract ____ 51
Introduction ____ 52
Description des variantes atypiques de la MA ____ 53
Une perspective connexionniste de la MA ____ 54
La protéine fautive de la dégénération sélective des réseaux ____ 57
La vulnérabilité prémorbide des réseaux neuronaux comme source de l'hétérogénéité clinique anatomique de la MA ____ 58
Maladie neurodégénérative : de la description à la prédiction ____ 59
Conclusion ____ 61

Chapitre 2 : Étude rétrospective sur le profil clinique-anatomique de la MA frontale ____ **62**

Résumé ____ 62
Abstract ____ 63
Introduction ____ 64
Méthodes ____ 65
Résultats ____ 67
Discussion ____ 72
Conclusion ____ 75

Chapitre 3 : Étude multicentrique sur la caractérisation de l'aphasie primaire progressive liée à la MA ____ **76**

Résumé ____ 76
Abstract ____ 77
Introduction ____ 78
Patients et méthodes ____ 79
Résultats ____ 82
Discussion ____ 89

Projet additionnel pour l'objectif 1 : ____ **94**

Manuscrit supplémentaire 1 ____ 95
Manuscrit supplémentaire 2 ____ 97
Manuscrit supplémentaire 3 ____ 99
Manuscrit supplémentaire 4 ____ 100

Objectif 2 - Optimiser l'utilisation et l'interprétation d'outils pour améliorer le diagnostic des troubles neurocognitifs atypiques ____ *101*

Chapitre 4 : Interprétation d'un hypométabolisme du gyrus cingulaire postérieur à la TEP-FDG dans les variantes non amnésiques de la MA. ____ **102**

Résumé ____ 102
Abstract ____ 103
Introduction ____ 104

Méthodes 106
Résultats 107
Discussion 111

Chapitre 5 : Méta-analyse sur la valeur prédictive positive et négative de la TEP amyloïde 114
Résumé 114
Abstract 115
Introduction 116
Méthodes 117
Conclusion 127

Chapitre 6 : Impact de l'analyse des biomarqueurs Alzheimer dans le LCR sur le diagnostic des troubles neurocognitifs en clinique de recherche de la mémoire 128
Résumé 128
Abstract 129
Introduction 130
Méthodes 130
Résultats 132
Interprétation 136
Conclusion 138

Projet additionnel pour l'objectif 1 : 139
Manuscrits supplémentaires 5 et 6 139
Manuscrit supplémentaire 7 141
Manuscrit supplémentaire 8 142
Manuscrit supplémentaire 9 143
Manuscrit supplémentaire 10 144

Conclusion et perspectives futures 145

BIBLIOGRAPHIE 148

Annexes de la thèse 201
Matériel supplémentaire pour l'étude 3 202
Manuscrit supplémentaire 1 210
Manuscrit supplémentaire 2 211
Manuscrit supplémentaire 3 212
Manuscrit supplémentaire 4 213
Manuscrit supplémentaire 5 214
Manuscrit supplémentaire 6 215
Manuscrit supplémentaire 7 216
Manuscrit supplémentaire 8 217
Manuscrit supplémentaire 9 218
Manuscrit supplémentaire 10 220

LISTE DES TABLEAUX

Tableaux de l'article 1 :

Encadré 1 : Quelques définitions relatives à l'approche connexionniste des fonctions cérébrales.

Encadré 2 : Quelques définitions relatives à la prédiction de l'effet d'une lésion cérébrale sur la dynamique des réseaux de neurones.

Tableaux de l'article 2 :

Tableau 1. Caractéristiques des patients.

Tableau 2. Symptômes cognitifs et comportementaux des patients avec MA comportementale/dysexécutive.

Tableau 3. Comparaison neuropsychologique entre la MA comportementale/dysexécutive, la vcDFT et la MA amnésique typique.

Table 4. Différences métaboliques à la TEP-FDG entre la MA comportementale/dysexécutive, la vcDFT et la MA amnésique typique.

Tableaux de l'article 3 :

Tableau 1. Caractéristiques de la cohorte**.**

Tableau 2. Prévalence de la pathologie Aβ dans les variantes d'APP selon différents groupes d'âge.

Tableaux de l'article 4 :

Tableau 1. Caractéristiques de la cohorte.

Tableau 2. Régions d'intérêt les plus hypométaboliques à la TEP-FDG dans les différentes variantes atypiques de MA.

Table 3. Régions d'intérêt montrant le plus de différence métabolique entre les variantes atypiques de MA et les variantes non-Alzheimer.

Tableaux de l'article 5 :

Table 1. Corrélation entre le résultat de la TEP-amyloïde et la pathologie Aβ à l'autopsie.

Table 2. Valeur prédictive positive et négative de la TEP-amyloïde basée sur l'âge du patient et la probabilité prétest de MA.

Table 3. Modulation de la valeur prédictive positive de la TEP-amyloïde en fonction de l'âge et du statut ApoE.

Table 4. Modulation de la valeur prédictive négative de la TEP-amyloïde en fonction de l'âge et du statut de l'ApoE.

Tableaux de l'article 6 :

Tableau 1. Caractéristiques de la cohorte.

LISTE DES FIGURES

Figures de l'introduction :

Figure 1. Stades Braak & Braak de propagation d'enchevêtrements neurofibrillaires de la protéine Tau dans la maladie d'Alzheimer.

Figure 2. Spectre clinicopathologique de la démence fronto-temporo-lobaire.

Figure 3. Représentation du modèle hypothétique de la cascade pathogénique sous-jacente à la maladie d'Alzheimer.

Figure 4. Comparaison d'une imagerie fonctionnelle par SPECT et TEP-FDG.

Figure 5. Hypométabolisme régional à la TEP-FDG dans les principaux troubles neurocognitifs.

Figure 6. Correspondance entre la distribution régionale de la pathologie Tau à la TEP et au stade Braak à l'autopsie.

Figure 7. Schéma résumé des différents gènes associés à la MA selon leur fréquence dans la population générale, la force d'association causale avec la MA et la voie métabolique sous-jacente.

Figure 8. Résumé des différents traitements pharmacologiques visant la voie amyloïde et leur cible moléculaire.

Figures de l'article 1 :

Figure 1. Tableau résumé des aspects cognitifs, comportementaux, neuroanatomiques et moléculaires des variantes non mnésiques de la MA.

Figures de l'article 2 :

Figure 1. Projections 3D-SSP de TEP-FDG dans la variante comportementale/dysexécutive de la MA.

Figures de l'article 3 :

Figure 1. Prévalence de la pathologie Aβ dans les variantes d'APP par modalité.

Figure 2. Prévalence de la pathologie Aβ dans les variantes d'APP selon l'âge.

Figure 3. Résultats d'autopsie dans les différentes variantes d'APP.

Figures de l'article 5 :

Figure 1. Une approche bayésienne pour l'interprétation de la TEP-amyloïde-β.

Figure 2. Valeur prédictive positive et négative de la TEP-amyloïde pour la MA selon l'âge.

Figure 3. Valeur prédictive positive et négative de la TEP-amyloïde en fonction de l'âge et du statut ApoE.

Figures de l'article 6 :

Figure 1. Algorithme diagnostique à la *CIME*, clinique de la mémoire.

Figure 2. Indications cliniques de la ponction lombaire.

Figures de l'article supplémentaire 1

Figure 1. Différences aux tests neuropsychologiques dans les sous-groupes de patients avec trouble neurocognitifs vasculaires.

Figures de l'article supplémentaire 2

Figure 1. Trajectoire des patients avec une MA associée à des symptômes neuropsychiatriques persistants, fluctuants ou minimaux et absents

Figures de l'article supplémentaire 4

Figure 1. Fréquence des symptômes neurologiques dans la maladie de Niemann-Pick de type C.

Figures de l'article supplémentaire 5

Figure 1. Positionnement du DCQ parmi les principaux outils de dépistage cognitif.

Figure 2. Représentation des différents index du DCQ et des tests cognitifs associés.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACE	Addenbrooke's Cognitive Examination
ACP	Atrophie corticale postérieure
ADAS	Alzheimer's Disease Assessment Scale
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
AMS	Atrophie multisystémique
APP	Aphasie primaire progressive
APP	Amyloid precursor protein
APPM/NC	Aphasie primaire mixte/non-classifiable
ApoE	Apolipoprotéine E
ARIA	Amyloid-related imaging abnormalities
AVC	Accident vasculaire cérébral
CDR	Clinical Dementia Rating
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
DIAN	Dominantly Inherited Alzheimer Network
DCB	Dégénérescence corticobasale
DCL	Démence à corps de Lewy
DFT	Démence frontotemporale
DFTL	Démence fronto-temporo-lobaire
FDG	^{18}F-fluorodeoxyglucose
FUS	Fused-In Sarcoma
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCR	Liquide céphalorachidien
MA	Maladie d'Alzheimer
MAPT	Microtubule-associated protein Tau
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NFT	Neurofibrillary tangles
NIA-AA	National Institutes of Health – Alzheimer's Association
NMDA	N-methyl-D-aspartate
PiB	Pittsburgh Compound-B
PL	Ponction lombaire
PSEN	Presenilin
PSP	Paralysie supranucléaire progressive
SCB	Syndrome corticobasal
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
TCL	Trouble cognitif léger
TCLa	Trouble cognitif léger amnésique
TCLna	Trouble cognitif léger non amnésique
TEP	Tomographie par émission de positron
TEP-FDG	Tomographie par émission de positron marqué au ^{18}F-fluorodeoxyglucose
TDP-43	TAR DNA binding Protein 43
vcDFT	Variante comportementale de la démence frontotemporale
vlAPP	Variante logopénique de l'aphasie primaire progressive
vnfAPP	Variante non fluide de l'aphasie primaire progressive
vsAPP	Variante sémantique de l'aphasie primaire progressive

“To have striven, to have made the effort, to have been true to certain ideals –

this alone is worth the struggle”

D^{r} William Osler

REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier mon directeur de thèse, le D[r] Robert Laforce Jr., de m'avoir accueilli dans son équipe de recherche, il y a cinq ans. Son enthousiasme, son éthique de travail et sa proactivité m'ont permis de compléter un doctorat productif et enrichissant, et m'ont donné la piqûre pour la recherche dans les sciences neurologiques.

Je tiens à remercier Rik Ossenkoppele, chercheur au VUmc Alzheimercentrum à Amsterdam, aux Pays-Bas, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire pour cinq ans et m'avoir cosupervisé pour différents projets, notamment pour l'étude multicentrique sur les aphasies primaires progressives ; ainsi qu'à tous mes collaborateurs du VUmc Alzheimercentrum où j'ai vécu une magnifique expérience.

Je tiens à remercier tous les cliniciens de la CIME qui ont contribué à mes travaux, plus spécifiquement les D[rs] Rémi W. Bouchard, Louis Verret et Stéphane Poulin. Je tiens également à remercier les professionnels de recherche qui ont contribué de près ou de loin à mes travaux, notamment Martin Roy, Frédéric St-Onge et Audrey Parent, ainsi que les étudiants qui ont travaillé sur différents projets en lien avec mon projet de doctorat, notamment Mohammed Reda Bensaïdane, Leila Sellami, Colin Groot, Synthia Meilleur-Durant, Raphaël Marchand, Antoine Vermette, Justine de La Sablonnière, Anne-Marie Cayer et Kim Hoang Trinh.

Je tiens à remercier les organismes subventionnaires qui ont permis de financer mon doctorat : les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) pour la bourse d'études supérieures du Canada Vanier (BESC-Vanier) et le Supplément d'études à l'étranger Michael-Smith ; le Temple de la renommée médicale canadienne (TRMC) pour son prix étudiant, l'Université Laval pour le prix Leadership développement durable, catégorie scientifique et Forces Avenir pour son prix AVENIR Personnalité. Merci à la Société Alzheimer de Québec et la Fondation Famille Lemaire pour le soutien des activités de recherche de la CIME.

Je tiens à remercier la Faculté de médecine de l'Université Laval de m'avoir permis de compléter ce doctorat en neurosciences parallèlement à mes études en médecine. Le support de la Faculté fut essentiel pour l'obtention de bourses d'études et pour l'arrimage entre mes activités de clinique et mes activités de recherche.

Finalement, je tiens à remercier ma conjointe Sarah Thomassin et ma famille (Nathalie Gagnon, Daniel Bergeron, Samuel Bergeron) de m'avoir supporté à travers ces années de travail intense. Votre support et votre amour inconditionnel me remplissent de bonheur et d'énergie pour m'investir corps et âme à l'avancement de la science. Je vous aime énormément.

AVANT-PROPOS

Notes introductives et contributions :

Le premier chapitre de cette thèse est une revue de la littérature permettant d'introduire mon sujet de doctorat. Les chapitres suivants visent à décrire les différents outils cliniques et paracliniques abordés durant mon doctorat pour améliorer le diagnostic précoce des démences atypiques. J'ai intégré à cette thèse plusieurs articles scientifiques (traduit de l'anglais au français dans le cadre de la rédaction de cette thèse) que j'ai rédigés durant mon doctorat avec l'équipe du D^{r} Robert Jr. Laforce. La liste qui suit comprend les articles découlant de tous mes travaux et collaborations au cours de mon doctorat.

Articles principaux de la thèse

Les articles principaux de la thèse constituent les articles de premier auteur les plus importants et les plus contributoires à mes objectifs de doctorat. Les articles sont présentés en intégralité dans la thèse, traduits de l'anglais au français pour assurer une uniformité dans la présentation de la thèse. Toutefois, certaines figures et certains tableaux demeurent en anglais dans le texte.

Étude 1 : Bergeron, D., Bensaïdane, R., Laforce, R. (2016). Untangling Alzheimer's Disease Clinicoanatomical Heterogeneity Through Selective Network Vulnerability - An Effort to Understand a Complex Disease. *Curr. Alzheimer Res.* 13(5), 589-596.

Étude 2: Bergeron, D., Sellami, L., Poulin, S., Verret, L., Bouchard, R.W., Laforce, R. Jr. (2020). The behavioral/dysexecutive variant of Alzheimer's disease : A case series with clinical, neuropsychological and FDG-PET characterization. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.* Nov 18, 1-8.

Étude 3 : Bergeron, D., Gorno-Tempini, M.L., Rabinovici, G.D., Santos-Santos, M.A., Seeley, W., Miller, B.L., Pijnenburg, Y., Keulen, M.A., Groot, C., van Berckel, B.N.M., van der Flier, W.M., Scheltens, P., Rohrer, J.D., Warren, J.D., Schott, J.M., Fox, N.C., Sanchez-Valle, R., Grau-Rivera, O., Gelpi, E., Seelaar, H., Papma, J.M., van Swieten, J.C., Hodges, J.R., Leyton, C.E., Piguet, O., Rogalski, E.J., Mesulam, M.M., Koric, L., Nora, K., Pariente, J., Dickerson, B., Mackenzie, I.R., Hsiung, G.R., Belliard, S., Irwin, D.J., Wolk, D.A., Grossman, M., Jones, M., Harris, J., Mann, D., Snowden, J.S., Chrem-Mendez, P., Calandri, I.L., Amengual, A.A., Miguet-Alfonsi, C., Magnin, E., Magnani, G., Santangelo, R., Deramecourt, V., Pasquier, F., Mattsson, N., Nilsson, C., Hansson, O., Keith, J., Masellis, M., Black, S.E., Matías-Guiu, J.A., Cabrera-Martin, M.N., Paquet, C., Dumurgier, J., Teichmann, M., Sarazin, M., Bottlaender, M., Dubois, B., Rowe, C.C., Villemagne, V.L., Vandenberghe, R., Granadillo, E., Teng, E., Mendez, M., Meyer, P.T., Frings, L., Lleó, A., Blesa. R., Fortea, J., Seo, S.W., Diehl-Schmid, J., Grimmer, T.,

Frederiksen, K.S., Sánchez-Juan, P., Chételat, G., Jansen, W., Bouchard, R.W., Laforce, R.J., Visser, P.J., Ossenkoppele, R. (2018). Prevalence of amyloid-β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Ann. Neurol.* Nov, 84(5), 729-740.

Étude 4 : Bergeron, D., Beauregard, J.M., Guimond, J, Soucy, J.P., Verret, L., Poulin, S, Matias-Guiu, J.A., Cabrera-Martíne, M.N., Bouchard, R.W., Laforce, R. Jr. (2020). Posterior cingulate cortex hypometabolism in non-amnestic variants of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 77(4), 1569-1577.

Étude 5: Bergeron, D., Ossenkoppele, R. Jr., Laforce, R. (2018). Evidence-based Interpretation of Amyloid-β PET Results: A Clinician's Tool. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* Jan-Mar, 32(1), 28-34.

Étude 6 : Stiffel, M.*, **Bergeron, D.*,** Mourabit, K., Meilleur-Durand, C., Sellami, L., Molin, P., Nadeau, Y., Fortin, M.P., Caron, S., Poulin, S., Verret, L., Bouchard, R.W., Teunissen, C., Laforce, R. Jr. Use of Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers in a tertiary-care memory clinic. *Accepté au Can. J. Neurol. Sci.*

Études supplémentaires incluses dans la thèse

Les études supplémentaires incluses dans cette thèse représentent des projets contributoires à mon objectif de doctorat qui n'ont pas été inclus comme articles principaux, parce que je n'étais pas premier auteur ou parce que le sujet couvert contribuait moins aux objectifs de cette thèse. Ces articles sont présentés brièvement dans le corps du texte, parfois avec intégration de figures explicatives. L'agrégé en anglais (« abstract ») est présenté dans les annexes de la thèse.

Étude supplémentaire 1 : Leijenaar, J.F., Groot, C., Sudre, C.H., **Bergeron, D.**, Leeuwis, A.E., Cardoso, M.J., Carrasco, F.P., Laforce, R. Jr., Barkhof, F., van der Flier, W.M., Scheltens, P., Prins, N.D. (2020). Ossenkoppele R. Comorbid amyloid-β pathology affects clinical and imaging features in VCD. *Alzheimers Dement*. Feb, 16(2), 354-364.

Étude supplémentaire 2 : Poulin, S.P., **Bergeron, D.**, Dickerson, B.C. (2017). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Risk Factors, Neuroanatomical Correlates, and Outcome of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 60(2), 483-493.

Étude supplémentaire 3 : Bergeron, D., Verret, L., Potvin, O., Duchesne, S., Laforce, R. Jr. (2016). When the left brain's away, the right will play – Emergent artistic proficiency in primary progressive apraxia of speech. *Cortex.* Mar 76, 125-127.

Étude supplémentaire 4 : Bergeron, D., Poulin, S., Laforce, R. Jr. (2018). Cognition and anatomy of adult Niemann-Pick disease type C: Insights for the Alzheimer field. *Cogn. Neuropsychol*. May-Jun, 35(3-4), 209-222.

Étude supplémentaire 5 : Sellami, L., Meilleur-Durand, S., Chouinard, A.M., **Bergeron, D.,** Verret, L., Poulin, S., Jean, L., Fortin, M.P., Nadeau, Y., Molin, P., Caron, S., Macoir, J., Hudon, C., Bouchard, R.W., Laforce, R. Jr. (2018). The Dépistage cognitif de Québec : A New Clinician's Tool for Early Recognition of Atypical Dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 46(5-6), 310-321.

Étude supplémentaire 6 : Laforce, R. Jr., Sellami. L., **Bergeron, D.**, Paradis, A., Verret, L., Fortin, M.P., Houde, M., Roy, M., Poulin, S., Macoir, J., Hudon, C., Bouchard, R.W. (2018). Validation of the Dépistage cognitif de Québec: A New Cognitive Screening Tool for Atypical Dementias. *Arch. Clin. Neuropsychol.* Feb., 33(1), 57-65.

Étude supplémentaire 7 : Bergeron, D., Flynn, K., Verret, L., Poulin, S., Bouchard, R.W., Bocti, C., Fülöp, T., Lacombe, G., Gauthier, S., Nasreddine, Z., Laforce, R.J. (2017). Multicenter Validation of an MMSE-MoCA Conversion Table. *J. Am. Geriatr. Soc.* May, 65(5), 1067-1072.

Étude supplémentaire 8 : Bergeron, D., Vermette, A., De La Sablonnière, J., Cayer, A.M., Laforce, R., Bouchard, R.W. (2017). Finger-to-Nose Test Findings in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.*, 55(4),1335-1337.

Étude supplémentaire 9 : Bensaïdane, M.R., Beauregard, J.M., Poulin, S., Buteau, F.A., Guimond, J., **Bergeron, D.**, Verret, L., Fortin, M.P., Houde, M., Bouchard, R.W., Soucy, J.P., Laforce, R. (2016). Clinical Utility of Amyloid PET Imaging in the Differential Diagnosis of Atypical Dementias and Its Impact on Caregivers. *J. Alzheimers Dis.*, Apr 52(4), 1251-1262.

Étude supplémentaire 10 : Bergeron, D., Beauregard, J.M., Guimond, J., Fortin, M.P., Houde, M., Poulin, S., Verret, L., Bouchard, R.W., Laforce, R. (2016). Clinical Impact of a Second FDG-PET in Atypical/Unclear Dementia Syndromes. *J. Alzheimers Dis.*, 49(3), 695-705.

Autres articles non inclus dans la thèse

Voici d'autres articles publiés avec l'équipe de la CIME, mais qui ne seront pas discutés dans cette thèse **:**

Larouche, E., Tremblay, M.P., Potvin, O., Laforest, S., **Bergeron, D.**, Laforce, R., Monetta, L., Boucher, L., Tremblay, P., Belleville, S., Lorrain, D., Gagnon, J.F., Gosselin, N., Castellano, C.A., Cunnane, S.C., Macoir, J., Hudon, C. Normative Data for the Montreal Cognitive Assessment in Middle-Aged and Elderly Quebec-French People. *Arch. Clin. Neuropsychol.* Sep.

Bergeron, D., Dionne, A., Marchand, R., Laforce, R. (2017). Massive Bitemporal Hemorrhages in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies Vasculitis. *Can. J. Neurol. Sci.* Mar, 44(2), 194-195.

Laforce, R. Jr., Soucy, J.P., Sellami, L., Dallaire-Théroux, C., Brunet, F., **Bergeron, D.**, Miller, B.L., Ossenkoppele, R. (2018) Molecular imaging in dementia : Past, present, and future. *Alzheimers Dement.* Nov, 14(11), 1522-1552.

Montreuil, S., Poulin, E., **Bergeron, D.**, Sellami, L., Verret, L., Fortin, M.P., Poulin, S., Macoir, J., Hudon, C., Bouchard, R.W., Lavoie, M., Laforce, R. Jr. (2020). Cognitive profile of the logopenic variant of primary progressive aphasia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 49(4), 410-417.

Gravel, A., Hudon, C., Meilleur-Durand, S., Sellami, L., **Bergeron, D.**, Paradis, A., Verret, L., Fortin, M.P., Poulin, S., Macoir, J., Bouchard, R.W., Laforce, R. Jr. (2020). Validation of the Dépistage Cognitif de Québec in the Oldest Old. *Can. Geriatr. J.* Dec 23(4), 283-288.

INTRODUCTION

LES TROUBLES NEUROCOGNITIFS : UN PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE

Les troubles neurocognitifs représentent un problème de santé publique majeur qui touche de près ou de loin à peu près toutes les sphères de la société. De fait, le risque de développer la maladie d'Alzheimer (MA) ou un autre trouble neurocognitif est d'environ une chance sur dix après 65 ans, et d'une chance sur trois après 85 ans (Hebert, Weuve et al. 2013, Alzheimer's 2016). Actuellement, plus de 46 millions de personnes sont atteintes de démence dans le monde, un chiffre qui devrait doubler à chaque vingt ans de façon à atteindre 131 millions de personnes d'ici 2050 dus au vieillissement de la population (Hebert, Weuve et al. 2013, Alzheimer's 2016). Au Canada, on estime qu'aujourd'hui environ 700 000 personnes souffrent d'une forme de trouble neurocognitif (1994, 2012, Tuokko, Griffith et al. 2017). La MA et les autres troubles neurocognitifs sont associés à une perte progressive de l'autonomie et ils représentent une source majeure d'institutionnalisation. Les coûts globaux de la MA sont estimés à 818 milliards de dollar US actuellement, c'est-à-dire l'équivalent de la 18^{e} économie mondiale (Alzheimer's 2016). À l'échelle québécoise, on estime que presque un *baby-boomer* sur cinq souffrira de la maladie d'Alzheimer au cours de sa vie, de sorte que le nombre de Québécois atteints pourrait passer de 100 000 en 2009 à 200 000 en 2030 (Bergman 2009). On estimait, en 2000, que les coûts de l'ensemble des soins destinés aux personnes atteintes s'élevaient à 5,5 milliards de dollars, l'équivalent de presque le quart des dépenses en santé et services sociaux. En réponse à ce problème majeur de santé publique, le Gouvernement du Québec s'est doté en 2009 d'un plan d'action ministériel concernant la MA et les maladies apparentées. Ce plan s'adresse à la prévention chez les individus avec une cognition normale, à la question de l'accessibilité et de l'efficacité du dépistage précoce des troubles cognitifs, à l'intervention multidisciplinaire dans le soin des personnes atteintes de troubles cognitifs, et une approche humaniste pour la prise en charge de la phase modérée à sévère, incluant le soutien au maintien à domicile, l'hébergement en centre d'hébergement de longue durée et l'aide aux proches aidants. En ce qui concerne le dépistage précoce des troubles cognitifs, le plan d'action ministériel vise principalement à améliorer le dépistage des troubles cognitifs en première ligne. Les patients avec une symptomatologie typique sont pris en charge par la première ligne et les patients représentant un défi diagnostic plus important sont généralement dirigés vers une clinique de mémoire spécialisée de deuxième ou troisième ligne. Chez ces patients ayant une symptomatologie atypique, l'incertitude diagnostique peut persister pendant de nombreuses années avant qu'un diagnostic soit posé, suscitant une anxiété importante chez le patient et sa famille (Dubois, Padovani et al. 2016). En plus d'élucider des questions fondamentales sur les syndromes cliniques pathologiques en démence, mes travaux de doctorat visent à améliorer le dépistage des démences atypiques en clinique de troisième ligne, contribuant en ce sens à lutter contre le fardeau des démences sur la santé publique au Québec et dans le monde.

LA NOSOLOGIE DES DÉMENCES

PERSPECTIVE HISTORIQUE

Quoique la problématique de la MA ne soit apparue comme un problème majeur de santé publique que vers la fin du 20e siècle avec l'augmentation rapide de l'espérance de vie dans les pays industrialisés, la reconnaissance d'un déclin cognitif avec l'âge remonte jusqu'à la période gréco-romaine. La nosologie du déclin cognitif, initialement nommé « sénilité » ou « imbécilité » par le philosophe Pythagore, puis « paranoïa » par Hippocrate dans les années 400 A.C., a connu des modifications importantes à travers les années. (Berchtold and Cotman 1998). Dans la période médiévale, le déclin cognitif était associé à la folie, au diable et au péché – de sorte que les individus atteints étaient fortement marginalisés et peu d'intérêt scientifique était porté à cette problématique (Berchtold and Cotman 1998). Peu d'écrits sont répertoriés sur le syndrome clinique pathologique de la MA avant le 20e siècle. Le médecin français Philippe Pinel (1745–1826) fut l'un des premiers à reconnaître la « folie » comme une maladie cérébrale, argumentant contre l'incarcération des individus atteints de trouble cognitif. Son étudiant, Jean-Étienne Dominique Esquirol (1772–1840) fut l'un des premiers à distinguer la « démence » – causé par une maladie cérébrale – de « l'idiotie » causée par un développement immature de l'agilité cognitive. C'est également au 19e siècle qu'Antoine Laurent Bayle (1799–1858) a découvert le lien entre la syphilis et la démence ; la neuropsyphilis représentant une cause majeure de démence à cette époque. Le développement de la discipline de la neuropathologie à la fin du 19e siècle a permis ensuite au pathologiste Alois Alzheimer (1864–1915) de décrire des enchevêtrements fibrillaires de protéines Tau et des plaques de pathologie amyloïde dans le cerveau du célèbre patient Auguste Deter en 1907 (Vishal, Sourabh et al. 2011, Ramirez-Bermudez 2012). Ces deux trouvailles pathologiques demeurent au cœur du diagnostic pathologique de la MA qui a été nommée en son nom. À la même époque, le neuropathologiste Arnold Pick décrivait une atrophie corticale focale dans les lobes frontaux de patients atteints de dégénérescence progressive du comportement et du langage (Todman 2009). On nomma la maladie de Pick (aussi connue sous le nom de démence frontotemporale [DFT]) en son nom. Ces écrits demeurèrent anecdotiques jusqu'à la fin du 20e siècle, alors que les premiers critères cliniques de la MA furent élaborés en 1984 par McKhann et collègues (McKhann, Drachman et al. 1984). La fin du 20e siècle coïncide également avec l'explosion de la recherche sur la MA, dont l'identification des formes génétiques de la maladie (Goate, Chartier-Harlin et al. 1991), l'élaboration des théories cholinergiques (Bartus, Dean et al. 1982) et de la cascade amyloïde (Hardy and Higgins 1992), etc. À ce moment, le diagnostic clinique de la MA reposait sur une atteinte de la mémoire épisodique et une atteinte des activités de la vie quotidienne (AVQ) et domestique (AVD). Récemment, la nosologie des démences a été revisitée en regard de plusieurs aspects importants. La première modification, mise de l'avant dans la 5e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (communément appelé DSM), vise à remplacer le terme « démence », associé à une connotation négative dérivée des

perceptions médiévales des troubles cognitifs, par le terme « trouble neurocognitif », à connotation plus neutre et médico-scientifique (Ganguli, Blacker et al. 2011). La deuxième proposition nosologique, propulsée par l'émergence de biomarqueur détectant la pathologie cérébrale chez les patients avant l'autopsie, vise à définir la MA comme une entité pathologique (définie par la présence de pathologie aux tests de biomarqueur) plutôt qu'une entité clinique (définie par la présence d'un ensemble de symptômes) (Jack, Bennett et al. 2018). En lien avec ce changement de paradigme, plusieurs chercheurs ont proposé de placer la MA sur un spectre incluant une phase asymptomatique, une phase de « trouble cognitif léger » (ou trouble neurocognitif mineur, selon la nouvelle nosologie), et finalement une phase de démence (trouble neurocognitif majeur) (Dubois, Feldman et al. 2010). Dans le cadre de cette redéfinition clinique pathologique de la MA, les récents critères diagnostiques n'incluent plus les troubles de mémoire comme symptôme obligatoire pour poser le diagnostic, et définissent plusieurs variantes atypiques de la MA touchant de façon prédominante le langage (aphasie primaire progressive [APP]), le comportement (variante frontale de la MA) et les fonctions visuospatiales (atrophie corticale postérieure [ACP]) (McKhann, Knopman et al. 2011, Dubois, Feldman et al. 2014). Finalement, dans les deux dernières décades, la classification des syndromes neurocognitifs s'est raffinée au point d'inclure une multitude de diagnostics, allant de la MA aux différents syndromes de DFT, de démence à Corps de Lewy, etc. Le présent chapitre vise à démystifier les récents changements de paradigme dans la nosologie des troubles neurocognitifs, et comment ces changements influencent le dépistage et les soins offerts aux patients atteints.

Classification basée sur la pathologie

Quoique les critères de trouble neurocognitif probable s'articulent autour de critères cliniques référant à un ensemble de signes et symptômes, le diagnostic définitif repose quant à lui sur l'identification de changements neuropathologiques spécifiques à l'analyse post-mortem du cerveau des patients. Nous décrivons ici les principales catégories de pathologies cérébrales sous-tendant les différents syndromes de trouble neurocognitif. Nous décrirons ensuite les différents syndromes cliniques causés par ces pathologies.

Pathologie Alzheimer – amyloïde et tau

Depuis l'observation d'agrégats neurofibrillaires de protéine Tau ainsi que de plaques de protéine amyloïde par le D^{r} Alois Alzheimer dans le cerveau d'Auguste Deter en 1907, le diagnostic pathologique de la MA repose sur ces deux observations. En effet, le guide de pratique de la National Institute on Aging–Alzheimer's Association (NIA-AA) pour l'évaluation neuropathologique de la MA (Hyman, Phelps et al. 2012) suggère l'utilisation d'échelles semi-quantitatives mesurant la sévérité et l'étendue régionale de plaque d'amyloïde β par le score de Thal (Thal, Rub et al. 2002), d'enchevêtrement neurofibrillaire de protéine Tau (NFT) par le score de Braak (Braak and Braak 1991), et de plaques neuritiques par le score CERAD (Consortium to Establish a Registry

for Alzheimer's Disease) (Mirra, Heyman et al. 1991). Les plaques amyloïdes sont constituées d'agrégats extracellulaires de protéine amyloïde β, identifiées grâce à un marquage au rouge Congo ou Thioflavin-S (Serrano-Pozo, Frosch et al. 2011). L'amyloïde β est un peptide de 40 (Aβ-40) à 42 (Aβ-42) peptides issus du clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde par les sécrétasses β et γ (Hardy and Higgins 1992, Hardy and Selkoe 2002). L'amyloïde β est présente de façon physiologique dans le cerveau et joue un rôle dans la modulation synaptique. Dans la MA, une dérégulation homéostatique du métabolisme amyloïde entraîne la production d'oligomères synaptotoxiques ainsi que de fibrilles insolubles s'agrégeant en plaques denses dans le cortex (Aβ-42) ou causant une maladie des vaisseaux cérébraux nommée angiopathie amyloïde (Aβ-40) (Hardy and Higgins 1992). Des mutations du gène de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) ou de l'une des sécrétasses cause une forme génétique autosomale dominante à forte pénétrance de MA précoce (Goate, Chartier-Harlin et al. 1991, Alzheimer's Disease Collaborative 1995, Borchelt, Thinakaran et al. 1996). Les oligomères solubles d'amyloïde β inhibent la potentialisation à long terme et sont toxiques pour les dendrites et sont ainsi présumés comme étant des acteurs importants de la pathophysiologie de la MA (Lambert, Barlow et al. 1998, Walsh, Klyubin et al. 2002). Certaines plaques denses contiennent également des neurites dystrophiques réactives aux immunomarquages pour la protéine Tau. Ces plaques sont appelées plaques neuritiques et sont particulièrement associées à la dégénérescence synaptique et l'activation gliale (Itagaki, McGeer et al. 1989, Masliah, Mallory et al. 1994). L'échelle CERAD permet de mesurer la densité de plaques neuritiques dans différentes régions du néocortex (Mirra, Heyman et al. 1991). Les plaques denses d'amyloïde β sont réactives aux deux marquages courants (rouge Congo et Thioflavin-S), tandis que les plaques diffuses ont un contour mal défini et sont négatives au marquage de Thioflavin-S (Serrano-Pozo, Frosch et al. 2011, Hyman, Phelps et al. 2012). Les plaques diffuses d'amyloïde β causent peu de dégénérescence neuronale et d'activation gliale, et elles sont présentes chez la plupart des individus âgés et leur rôle dans la pathophysiologie de la MA est incertain (Masliah, Terry et al. 1990). Finalement, la protéine Tau est une protéine intracellulaire jouant un rôle important dans la stabilisation des microtubules et le transport axonal (Iqbal, Liu et al. 2016). En réponse à diverses insultes cellulaires, la protéine Tau devient hyperphosphorylée, de sorte qu'elle forme des agrégats intracellulaires (Iqbal, Liu et al. 2016). Ces enchevêtrements sont formés de paires de filaments hélicoïdaux, c'est-à-dire des filaments d'environ 10 nm de diamètre qui adoptent une conformation hélicoïdale (Kidd 1963, Kosik, Joachim et al. 1986). Les enchevêtrements de protéine Tau sont fortement argyrophiliques et peuvent être marqués par imprégnation à l'argent par la méthode de Gallyas (Braak and Braak 1991) ou par immunomarquage avec des anticorps anti-Tau. Ces agrégats intracellulaires de protéine Tau sont neurotoxiques et entraînent la mort cellulaire. Ainsi, les agrégats neurofibrillaires de protéines Tau constituent le changement neuropathologique le plus fortement associé à la perte neuronale, l'atrophie corticale et la symptomatologie clinique dans la MA. Les agrégats de protéines Tau se

forment et se propagent dans le cerveau dans une séquence typique résumée dans les stades de Braak et Braak (figure 1) (Braak and Braak 1991). Conformément aux stades de Braak et Braak, les enchevêtrements neurofibrillaires de protéines Tau apparaissent initialement dans les régions entorhinales (stade 1), suivi par la sous-région CA1 de l'hippocampe (stade 2), après quoi, elles se propagent dans les structures limbiques telles que le subiculum et la formation hippocampique (stade 3), l'amygdale, le thalamus et le claustrum (stade 4), et finalement aux aires isocorticales associatives (stades 5) et aux aires corticales motrices, sensitives et visuelles primaires (stade 6) (Braak and Braak 1991). Il a été suggéré que les protéines amyloïdes et Tau puissent se propager à l'intérieur des réseaux neuronaux de façon transneuronale, analogue aux maladies à prions (Mudher, Colin et al. 2017, Rasmussen, Jucker et al. 2017, Olsson, Klementieva et al. 2018, Ruiz-Riquelme, Lau et al. 2018). Finalement, une étude récente de 889 cerveaux atteints de la MA a montré que, quoique la topographie de pathologie Tau soit conforme à la description de Braak et Braak chez la majorité des patients (75 %), certains patients présentent une topographie atypique de pathologie Tau, se restreignant au système limbique chez 14 % des patients et épargnant l'hippocampe chez 11 % des patients, avec une distribution exclusive dans les aires corticales associatives (Murray, Graff-Radford et al. 2011). Il est probable que cette topographie atypique de pathologie Tau (épargnant l'hippocampe) sous-tende la majorité des formes atypiques de la MA (Bergeron, Bensaidane et al. 2016).

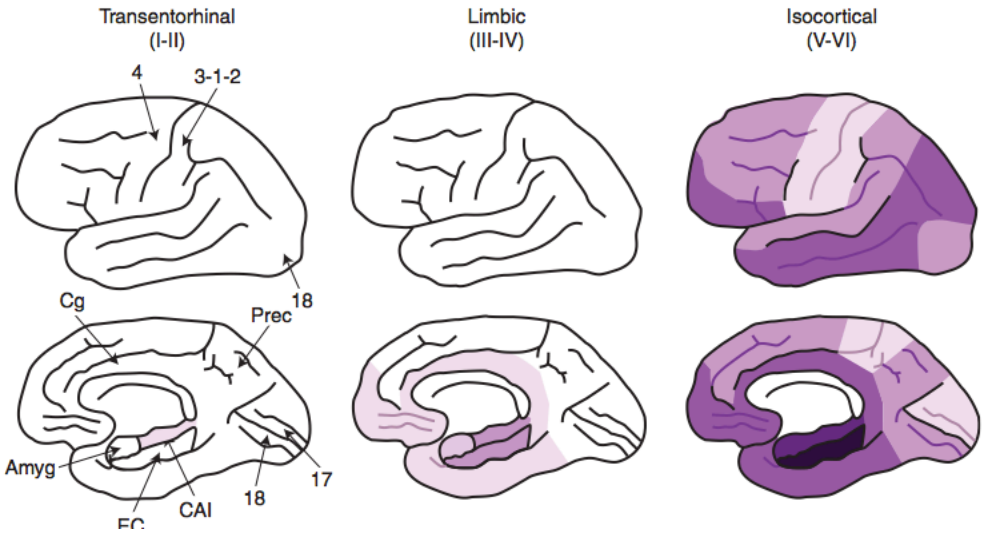


Figure 1. Stades Braak & Braak de propagation d'enchevêtrements neurofibrillaires de la protéine Tau dans la maladie d'Alzheimer.

Amyg : amygdale ; EC : cortex entorhinal ; CA1 : sous-région cornus ammonis 1 de l'hippocampe ; Cg : cortex cingulaire ; Prec : precuneus ; 4 : cortex moteur primaire ; 3 : cortex sensitif primaire ; 17 : cortex visuel primaire ; 18 : cortex visuel associatif.

Adapté de Serrano-Pozo et al. (Serrano-Pozo, Frosch et al. 2011).

DÉMENCE FRONTO-TEMPORO-LOBAIRE

La démence fronto-temporo-lobaire (DFTL) fut décrite initialement en 1892 par Arnold Pick chez un patient avec des modifications du comportement et du langage chez qui Pick observa une atrophie focale des lobes frontaux et temporaux et des inclusions intracellulaires sphéroïdes. Grâce à plusieurs découvertes récentes, la DFTL comprend désormais un spectre de trois groupes de pathologies : les DFTL-Tau, les DFTL-TDP et les DFTL-FUS. Chez environ 45 % des cas de DFTL, les inclusions intracytoplasmiques sont composées d'agrégats neurofibrillaires de protéine Tau (DFTL-Tau) analogues à celles observées dans la MA, à l'exception près qu'elles ne contiennent que trois domaines de liaison aux microtubules (3R) – contrairement aux agrégats observés dans la MA qui contiennent un mélange de Tau 3R et 4R – et qu'elles ne sont pas associées à des plaques d'amyloïde β (Shi, Shaw et al. 2005, Mann and Snowden 2017). Environ la moitié des cas de DFTL-Tau contiennent des corps arrondis (nommés corps de Pick) ainsi que des agrégats de protéine Tau dans les cellules gliales, un phénotype que l'on dénomme maladie de Pick (Shi, Shaw et al. 2005, Irwin, Brettschneider et al. 2016). L'autre moitié des cas de DFTL-Tau est constitué de maladies se situant à mi-chemin entre le spectre des synucléinopathies et de la DFTL – notamment la dégénérescence corticobasale (DCB), la paralysie supranucléaire progressive (PSP) et l'atrophie multisystémique (AMS) – ainsi que la maladie à grains argyrophiliques (Mackenzie, Neumann et al. 2009, Mackenzie, Neumann et al. 2010). Chez environ 50 % des cas de DFTL, les inclusions intracytoplasmiques sont composées de protéines ubiquitinées liées à l'ADN nommées TDP-43 (TAR DNA binding Protein 43) (Neumann, Sampathu et al. 2006). La pathologie TDP-43 peut se subdiviser en quatre classes selon leur morphologie, la TDP type A avec inclusions ubiquitinées et neurites dystrophiques (associé à la variante comportementale de la DFT ainsi qu'à l'aphasie progressive non fluente) ; la TDP type B avec prédominance d'inclusions ubiquitinées (associé au spectre entre la DFTL et la maladie du neurone moteur) ; le type C avec prédominance de neurites dystrophiques (associée à la démence sémantique) ; et la TDP type C avec prédominance d'inclusion intranucléaire (Mackenzie, Neumann et al. 2011). Finalement, une minorité de cas de DFTL sont causées par la protéine FUS (Fused-In Sarcoma) (Mackenzie, Neumann et al. 2009, Neumann, Rademakers et al. 2009, Mackenzie, Neumann et al. 2010). Peu importe le sous-type de pathologie, la DFTL touche de façon prédominante, comme son nom l'indique, les lobes frontaux et temporaux (Bang, Spina et al. 2015, Mann and Snowden 2017). Les sous-types pathologiques ont une correspondance partielle avec les différents syndromes cliniques (qui seront décrits dans une section subséquente) comme, par exemple, la pathologie DFTL-TDP de type C qui est presque uniquement retrouvée dans le syndrome clinicopathologique de la démence sémantique (Hodges and Patterson 2007, Mackenzie, Neumann et al. 2011). La DFTL est causée par une mutation ponctuelle dans environ 40 % des cas. Trois gènes causent la majorité des formes génétiques de DFTL : le gène de la progranuline, le gène C9ORF72 et le gène MAPT

(microtubule-associated protein Tau) (Seelaar, Rohrer et al. 2011, Bang, Spina et al. 2015, Mann and Snowden 2017).

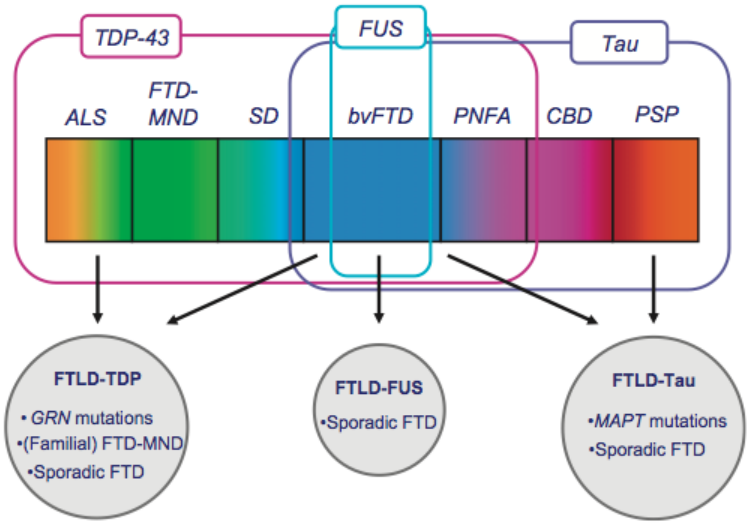


Figure 2. Spectre clinicopathologique de la démence fronto-temporo-lobaire.

SLA : sclérose latérale amyotrophique ; CBD : dégénérescence corticobasale ; FTD : démence frontotemporale ; FTD-MND : spectre démence fronto-temporale – maladie du neurone moteur ; FUS : fused-in sarcoma ; GRN : progranuline ; MAPT: microtubule-associated protein Tau; PNFA : aphasie progressive non fluente ; PSP : paralysie supranucléaire progressive ; TDP-43 : TAR DNA binding Protein 43.

Figure adaptée de Seelaar et al. (Seelaar, Rohrer et al. 2011).

SYNUCLÉINOPATHIES

Les synucléinopathies forment un groupe de maladies neurodégénératives caractérisées par l'accumulation anormale d'agrégats de protéine présynaptique α synucléine dans les neurones et les cellules gliales. La protéine α synucléine, formée de 140 acides aminés jouant un rôle physiologique dans le transport des vésicules synaptiques (Sudhof and Rizo 2011), fut initialement identifiée comme composant non amyloïde dans les plaques séniles de patients atteints de MA (Ueda, Fukushima et al. 1993). Puis, depuis la découverte de mutations dans le gène du α synucléine (SNCA) dans la maladie de Parkinson (Polymeropoulos, Lavedan et al. 1997), les synucléinopathies sont principalement associées aux maladies du spectre parkinsonien. Le α synucléine est un constituant de base des corps de Lewy retrouvés dans la démence à corps de Lewy (DCL) et la démence parkinsonienne (Spillantini, Schmidt et al. 1997, Dickson 2001). Les corps de Lewy sont des amas cytoplasmiques composés d'un centre dense d'alpha-synucléine et

d'ubiquitine entouré d'un halo de fibrilles radiantes de 10 nm de largeur. Ils apparaissent initialement dans les neurones de la substance noire et du locus coeruleus du mésencéphale de patients atteints de maladie de Parkinson et la DCL. Ces corps de Lewy peuvent ensuite se propager dans différentes régions corticales où elles adoptent un aspect plus pâle et mal circonscrit, et ils sont associés à la détérioration cognitive observée dans la démence parkinsonienne (Hurtig, Trojanowski et al. 2000, Dickson 2001). Dans la DCL, les corps de Lewy sont généralement accompagnés de plaques amyloïdes séniles analogues à celles observées dans la MA (Edison, Rowe et al. 2008). Les causes sous-jacentes aux anomalies de conformation du α synucléine demeurent mal comprises, mais comprennent des anomalies de phosphorylation et de stress oxydatif (Dickson 2001). Finalement, la protéine α synucléine interagit avec la protéine Tau dans la DCB, la PSP et l'AMS, trois maladies à mi-chemin dans le spectre des tauopathies 4R et des synucléinopathies (Houlden, Baker et al. 2001, Giasson, Forman et al. 2003).

MALADIES À PRIONS

Les prions sont des agents pathogènes ayant la propriété de se propager de cellule en cellule malgré l'absence, contrairement aux agents infectieux courants, d'ARN ou d'ADN (Prusiner 1982, Prusiner 1998). Chez l'humain, les maladies à prions résultent de la conversion de la protéine PrP^{C} dans sa forme pathologique PrP^{Sc}, et incluent la maladie de Creutzfeldt-Jakob, l'insomnie fatale familiale, le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, le Kuru (Prusiner 1982, Prusiner 1998). Ces maladies causent toutes des démences rapidement progressives associées à un ensemble de symptômes moteurs (Prusiner 1998).

MALADIE VASCULAIRE CÉRÉBRALE

Selon certaines estimations, la maladie vasculaire cérébrale serait la deuxième cause la plus fréquente de trouble neurocognitif dans le monde (Rockwood, Wentzel et al. 2000, Roman, Erkinjuntti et al. 2002, O'Brien and Thomas 2015). Les troubles cognitifs vasculaires se déclinent en trois principales catégories : les troubles cognitifs post-AVC, où la dégénérescence d'un territoire vasculaire cortical circonscrit cause l'apparition de troubles cognitifs ; les troubles cognitifs post-lacune, où l'accumulation d'AVC lacunaires sous-corticaux cause une détérioration progressive des fonctions cognitives ; et finalement la maladie microvasculaire cérébrale (ou maladie de Bingswanger), causant une dégénérescence progressive de la substance blanche périventriculaire causant des hyperintensités facilement visibles à l'imagerie par résonance magnétique (appelée leucoaraïrose) ainsi qu'une démence sous-corticale progressive (Roman, Erkinjuntti et al. 2002, Moorhouse and Rockwood 2008, O'Brien and Thomas 2015). La maladie microvasculaire cérébrale est hautement prévalente à l'imagerie ; toutefois, le seuil à partir duquel elle cause des troubles neurocognitifs varie d'un individu à l'autre, selon leur réserve cognitive et la présence de pathologies concomitantes (Rockwood, Wentzel et al. 2000, Roman, Erkinjuntti et al. 2002, Langa, Foster et al. 2004, O'Brien and Thomas 2015). La maladie microvasculaire

consiste aussi un facteur de risque important de la MA, en réduisant la clairance de protéine amyloïde β et réduisant le seuil d'expression clinique de la MA (Vemuri and Knopman 2016, Vemuri, Lesnick et al. 2017, Leijenaar, Groot et al. 2020).

Autres démences lésionnelles

En plus des protéinopathies neurodégénératives, les causes des troubles neurocognitifs incluent également plusieurs conditions cérébrales lésionnelles incluant les maladies métaboliques (hypothyroïdie, déficit en vitamine B12, encéphalopathie de Wernicke-Korsakoff), infectieuses (encéphalite herpétique, neurosyphylis, neurosida, maladie de Lyme, maladie de Whipple, maladies à prions), auto-immunes (sclérose en plaques, encéphalites auto-immunes et paranéoplasiques), structurelles (hydrocéphalie à pression normale, hématome sous-dural chronique, tumeurs cérébrales). Ces conditions doivent faire partie du diagnostic différentiel du clinicien face à un patient atteint d'un trouble neurocognitif, mais elles ne font pas l'objet du présent travail doctoral.

Pathologies mixtes

Étant donné que la prévalence de plusieurs des pathologies susmentionnées augmente de façon exponentielle avec l'âge, il va sans dire que leur apparition concomitante est monnaie courante chez des patients âgés atteints de troubles neurocognitifs (Langa, Foster et al. 2004, Jellinger 2007, Kovacs, Alafuzoff et al. 2008). La notion de « démence mixte » réfère généralement à la présence concomitante de pathologie vasculaire et de la MA, et serait la cause la plus fréquente de trouble neurocognitif dans la population âgée de plus de 75 ans (Langa, Foster et al. 2004, Jellinger 2007, Kovacs, Alafuzoff et al. 2008, Rahimi and Kovacs 2014). De plus, des recherches ont récemment permis de découvrir que la pathologie TDP est fréquemment comorbide aux pathologies Tau et amyloïde dans la MA, jouant un rôle important dans son expression clinique (Josephs, Murray et al. 2014, Josephs, Whitwell et al. 2014, Josephs, Murray et al. 2016, Josephs, Dickson et al. 2017). De même, l'angiopathie congophile est fréquemment concomitante aux plaques amyloïdes corticales dans la MA, et pourrait jouer un rôle dans sa pathophysiologie (Mandybur 1975, Thal, Griffin et al. 2008). En effet, environ de 60 à 75 % des patients âgés de plus de 80 ans présentent différents niveaux d'angiopathie congophile à l'autopsie, ce qui illustre son importance comme pathologie comorbide dans la démence mixte des patients âgés (Attems, Lauda et al. 2008, Thal, Griffin et al. 2008). Finalement, la pathologie α synucléine interagit fréquemment avec la pathologie Tau et amyloïde pour produire le phénotype de démence parkinsonienne (Boller, Mizutani et al. 1980, Irwin, White et al. 2012). En résultante, si le rôle du clinicien est d'identifier le syndrome clinique et de tenter d'en inférer la pathologie sous-jacente, la présence de pathologies mixtes complique grandement cette prédiction chez les patients âgés ou ceux ayant un syndrome clinique atypique.

VERS UN DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA MA

Depuis l'adoption des critères de McKhann et al. en 1984, le diagnostic d'une MA probable se fondait essentiellement sur un ensemble de symptômes incluant les déficits de mémoire épisodique, la désorientation et les problèmes de nature exécutive (problèmes d'organisation, de jugement, etc.). Le diagnostic définitif de la MA ne pouvait cependant se poser qu'à l'analyse post-mortem du cerveau du patient. Toutefois, l'émergence de biomarqueurs permettant de mesurer les protéines pathologiques impliquées dans la MA (Tau, amyloïde β) grâce à des biomarqueurs – tels que l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) ou l'utilisation de traceurs spécifiques en tomographie par émission de positron (TEP) – offre la possibilité théorique de poser un diagnostic définitif de la MA au cours de la vie. Ces biomarqueurs ont permis de découvrir que les changements pathologiques associés à la MA apparaissent dans le cerveau environ 15 à 20 ans avant le début des premiers symptômes cognitifs (Villemagne, Burnham et al. 2013, Fagan, Xiong et al. 2014). Cette découverte ouvre la porte au diagnostic dans sa phase minimalement symptomatique – appelée MA prodromale ou trouble cognitif léger amnésique – et même dans sa phase asymptomatique. Ces biomarqueurs ont aussi permis de découvrir que les changements neuropathologiques associés à la MA se retrouvent également chez des patients ne correspondant pas aux critères cliniques de 1984, c'est-à-dire des patients avec des atteintes cognitives focales du langage, du comportement ou des fonctions visuospatiales, avec une préservation relative de la mémoire épisodique (Galton, Patterson et al. 2000, Alladi, Xuereb et al. 2007), que l'on inclura éventuellement dans les critères révisés de la MA (McKhann, Knopman et al. 2011, Dubois, Feldman et al. 2014). En 2018, le *National Institute on Aging and Alzheimer's Association Research Framework*, mené par le Dr Clifford R. Jack, a élaboré les bases d'un diagnostic biologique de la MA par le système [AT(N)]. Dans ce système, le diagnostic biologique de la MA se définit par la positivité à un biomarqueur amyloïde (A+) et à un biomarqueur Tau (T+), associé (optionnellement) à des changements structurels et/ou fonctionnels du cerveau à l'imagerie (neurodégénération ou N+) (Jack, Bennett et al. 2018). Si cette définition promet de révolutionner le diagnostic de la MA dans l'avenir, le diagnostic de la MA demeure un diagnostic essentiellement clinique, où les biomarqueurs ne représentent qu'un outil spécialisé pour clarifier les cas atypiques (McKhann, Knopman et al. 2011, Johnson, Minoshima et al. 2013).

CLASSIFICATION BASÉE SUR LA SÉVÉRITÉ

Alors que le diagnostic de la MA reposait initialement sur la présence d'atteintes fonctionnelles significatives à l'égard des activités de la vie quotidienne et des activités de la vie domestique – en d'autres termes, de la présence d'une démence (McKhann, Drachman et al. 1984) – la découverte de pathologie Tau et amyloïde significative chez des patients asymptomatiques ou minimalement symptomatiques a entraîné une redéfinition de notre conception de cette maladie (Jack, Knopman et al. 2010, Sperling, Aisen et al. 2011, Jack, Knopman et al. 2013). En 2010, le Dr Clifford Jack et al. ont élaboré un modèle hypothétique de la cascade pathogénique sous-jacente à la maladie

d'Alzheimer, où la pathologie amyloïde et Tau apparaissent d'abord chez le patient asymptomatique, suivi d'altérations structurales du cerveau (atrophie), de problèmes cognitifs légers (notamment en mémoire épisodique), puis d'altération de fonctionnement clinique, évoluant vers la démence, puis le décès (figure 3) (Jack, Knopman et al. 2010). Ce modèle hypothétique suggère que la MA peut être diagnostiquée à différents stades cliniques qui précèdent la phase de démence. De même, des évidences issues d'études sur les formes génétiques de DFT suggèrent que ce modèle peut s'appliquer aux autres maladies neurodégénératives (Rohrer, Nicholas et al. 2015). Nous décrivons ici cette classification diagnostique des troubles neurocognitifs basée sur la sévérité des atteintes cliniques.

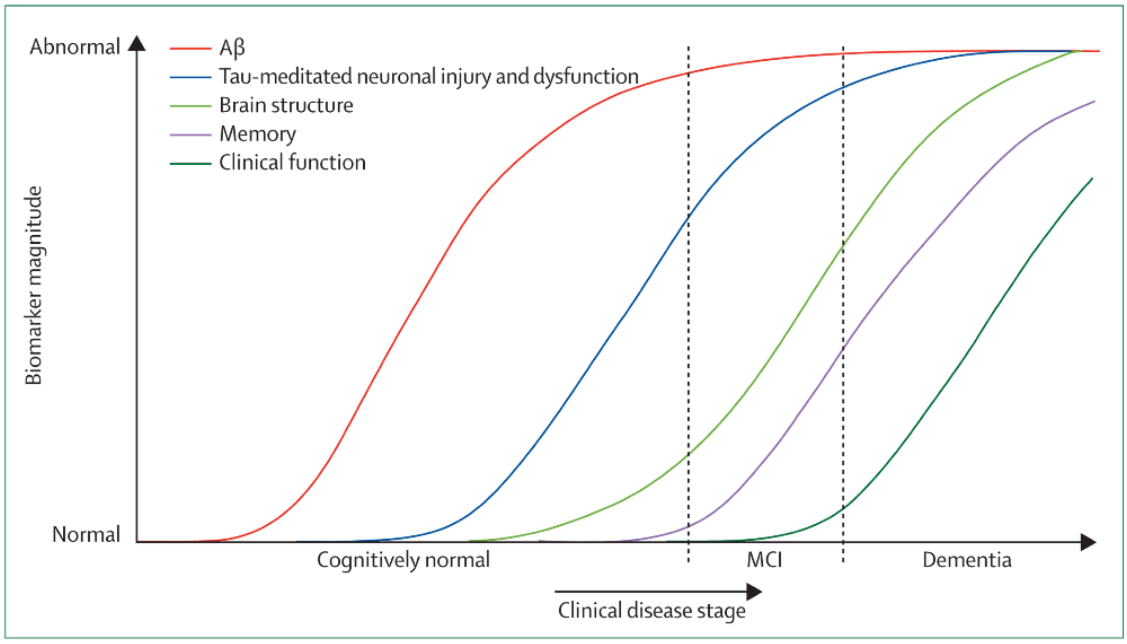


Figure 3. Représentation du modèle hypothétique de la cascade pathogénique sous-jacente à la maladie d'Alzheimer.

Aβ : amyloïde- β ; MCI : trouble cognitif léger. Figure adaptée de Jack et al. (Jack, Knopman et al. 2010)

TROUBLE NEUROCOGNITIF MAJEUR (DÉMENCE)

La démence se définit cliniquement comme un déclin significatif de la mémoire et/ou des autres capacités cognitives par rapport au fonctionnement antérieur du patient qui soit suffisamment important pour retentir sur son fonctionnement global et son autonomie (Derouesne 2003). Le diagnostic de démence se pose sur la base d'une histoire de déclin cognitif ainsi que d'une performance anormale aux tests de dépistage cognitif comme le Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein et al. 1975) ou le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine,

Phillips et al. 2005). Le diagnostic de démence ne peut être posé si l'état de vigilance du patient est altéré par un délirium, une somnolence, ou d'autres anomalies cliniques interférant avec une évaluation adéquate du statut cognitif (McKhann, Drachman et al. 1984). Le diagnostic de démence reflète un déclin des capacités cognitives et du fonctionnement, et ne réfère aucunement à la pathologie sous-jacente. Un patient peut ainsi avoir une démence de type Alzheimer, une démence de type fronto-temporal, une démence vasculaire, etc. Récemment, le DSM-V a introduit le terme « trouble neurocognitif majeur » pour remplacer le terme « démence », qui tire une connotation négative de son étymologie (dérivé du latin *dementia* signifiant « folie ») (Berchtold and Cotman 1998, Ganguli, Blacker et al. 2011, Ramirez-Bermudez 2012). Plusieurs échelles permettent de classifier la sévérité d'une démence grâce à différents stades. Par exemple, l'échelle « Clinical dementia rating » (CDR) est une échelle sur cinq points visant à caractériser six domaines de performances cognitives et/ou fonctionnelles relatives à la MA et aux maladies associées : la mémoire épisodique, l'orientation, le jugement, la résolution de problème, le fonctionnement en communauté, le fonctionnement à la maison et l'autonomie pour les activités de base (hygiène, habillement, alimentation, etc.). Le score CDR permet de classifier les atteintes du patient sur une échelle de sévérité (0,5 : un trouble cognitif léger [TCL] ; 1 : démence légère ; 2 : démence modérée ; 3 : démence sévère) (Morris 1993, Morris 1997). Le test MMSE permet aussi d'offrir une estimation de la sévérité de la démence (26-30 : normal ; 20-25 : démence légère ; 10-19 : démence modérée ; <10 : démence sévère). L'échelle de détérioration globale, également appelée échelle de Reisberg, offre une mesure de sévérité spécifique à la MA et se décline en sept stades (1 : absence de trouble cognitif ; 2 : déficit cognitif très léger [oublis mineurs] ; 3 : déficit cognitif léger [difficultés d'orientation, difficultés au travail] ; 4 : déficit cognitif modéré [difficultés avec les finances, la planification d'un repas] ; 5 : déficit cognitif relativement sévère [dépendant pour l'habillement, devant être stimulé pour l'hygiène] ; 6 : déficit cognitif sévère [ne reconnaît pas ses proches, incontinence, errance, délire fluctuant] ; 7 : déficit cognitif très sévère [mutisme, difficulté à la marche, état grabataire, troubles de déglutition]) (Reisberg, Ferris et al. 1982). Dans le contexte d'une évaluation médicale en clinique de recherche de la mémoire, les patients rencontrés présentent généralement une atteinte cognitive allant de légère à modéré.

TROUBLE COGNITIF LÉGER

Avant la refonte des critères diagnostics de la MA, en 2011, le diagnostic nécessitait la présence de troubles cognitifs suffisants pour altérer le fonctionnement quotidien (en d'autres termes, une démence) (McKhann, Drachman et al. 1984). Néanmoins, plusieurs cliniciens et chercheurs ont soulevé que plusieurs patients avec une atteinte cognitive légère – insuffisante pour atteindre le diagnostic de démence, mais tout de même objectivable à l'évaluation cognitive et représentant un déclin significatif par rapport au fonctionnement antérieur – avaient un risque augmenté de transition vers la démence de type Alzheimer (Petersen, Smith et al. 1999). Cet état de transition a été nommé « trouble cognitif léger » (ou « mild cognitive impairment ») (Chertkow 2002,

Gauthier, Reisberg et al. 2006, Petersen 2011). Selon la récente terminologie proposée par le DSM-V, le TCL serait renommé « trouble neurocognitif mineur », en opposition au trouble neurocognitif majeur, qui représente le stade de démence (Ganguli, Blacker et al. 2011). Le TCL est généralement subdivisé selon l'atteinte cognitive dominante, c'est-à-dire le TCL amnésique (TCLa), le TCL non amnésique (TCLna), ainsi que l'atteinte d'un seul domaine cognitif (mono-domaine) ou de plusieurs domaines cognitifs (multidomaines) (Gauthier, Reisberg et al. 2006). Une récente méta-analyse a permis d'estimer que la probabilité de développer une démence de type Alzheimer est trois fois plus élevée chez les patients avec TCL (R=3,0, intervalle de confiance à 95% de 2,1 à 4,8), c'est-à-dire d'environ 15 % après un suivi de deux ans (14,9 %, intervalle de confiance à 95 % de 11,6 % à19,1 %) (Petersen, Lopez et al. 2018). Toutefois, la présence de certaines atteintes augmente significativement le risque de conversion à la démence de type Alzheimer, notamment une atteinte de l'encodage en mémoire épisodique (Dubois, Touchon et al. 2002, Sarazin, Berr et al. 2007), une atrophie de l'hippocampe identifiée à l'IRM (Jack, Petersen et al. 1999, Apostolova, Dutton et al. 2006) ainsi que la présence de pathologie amyloïde notée à l'imagerie TEP ou la ponction lombaire (Hampel, Teipel et al. 2004, Forsberg, Engler et al. 2008, Koivunen, Scheinin et al. 2011). L'identification de la pathologie sous-jacente à un TCL représente un défi diagnostic majeur qui nécessite l'utilisation de différents tests paracliniques ainsi qu'un suivi dans le temps afin de confirmer le diagnostic par l'évolution clinique (Petersen 2011, Petersen, Lopez et al. 2018).

STADE PRODROMAL

Conformément au modèle de la cascade pathogénique de la MA de Jack et al. (Jack, Knopman et al. 2010), la pathologie associée à la MA se développe à travers une longue période minimalement symptomatique qui précède le stade de TCL ; cette période est nommée le stade de MA prodromale (Dubois, Feldman et al. 2010). Une certaine confusion persiste quant à savoir si les patients atteints de TCL devraient aussi être inclus sous le spectre de la MA prodromale (Dubois and Albert 2004, Dubois, Feldman et al. 2014, Dubois, Hampel et al. 2016). Si cette condition constituait autrefois un concept théorique, c'est-à-dire qu'il n'était identifiable qu'à l'analyse neuropathologique post-mortem, l'émergence de biomarqueurs permettant d'identifier les pathologies Tau et amyloïde offre maintenant une opportunité de diagnostic et d'intervention précoce dans la cascade pathogénique de la MA (Sperling, Aisen et al. 2011, Dubois, Hampel et al. 2016, Molinuevo, Cami et al. 2016, Jack, Bennett et al. 2018). Bien que la MA prodromale représente potentiellement la fenêtre thérapeutique idéale pour retarder ou empêcher l'apparition d'une démence Alzheimer (Cummings, Aisen et al. 2016, Reiman, Langbaum et al. 2016, Weninger, Carrillo et al. 2016), les lignes directrices actuelles découragent fortement l'utilisation de biomarqueurs pour dépister l'amyloïde auprès de patients asymptomatiques ou minimalement symptomatiques (Sperling, Aisen et al. 2011, Johnson, Minoshima et al. 2013). Tant qu'aucun traitement ne sera démontré efficace pour retarder la progression des patients avec la MA prodromale, cette condition demeurera

essentiellement un concept limité à la recherche biomédicale (Sperling, Aisen et al. 2011, Dubois, Hampel et al. 2016, Molinuevo, Cami et al. 2016).

Classification par syndrome clinique-anatomique

Quoique l'ère des biomarqueurs nous mène progressivement vers une classification pathologique des maladies dégénératives, la classification actuelle demeure essentiellement basée sur des associations de signes et symptômes. Il convient de rappeler que la correspondance entre les classifications cliniques et pathologiques demeure imparfaite, de sorte qu'une pathologie peut causer différents syndromes cliniques et, inversement, un syndrome clinique peut être causé par plusieurs pathologies distinctes.

Maladie d'Alzheimer typique

La MA est la cause la plus fréquente de trouble neurocognitif à travers le monde (Alzheimer's 2016). Le principal facteur de risque est l'âge, la plupart des cas se présentant après l'âge de 70-75 ans (Alzheimer's 2016). La majorité des cas sont sporadiques, mais présentent une tendance familiale, vraisemblablement en lien avec l'accumulation de variantes génétiques à faible risque incluant l'apolipoprotéine E ε4 (Seshadri, Fitzpatrick et al. 2010, Tanzi 2012). Néanmoins, des mutations des gènes de la protéine précurseur de l'amyloïde et de la préséniline peuvent causer une MA précoce à transmission familiale monogénique autosomique dominante (Goate, Chartier-Harlin et al. 1991, Campion, Flaman et al. 1995). La MA est bien connue pour son atteinte prédominante de la mémoire épisodique, qui progresse ensuite pour inclure d'autres sphères de la cognition telles que le langage, les praxies, les gnosies, l'orientation spatiale, les fonctions exécutives et le jugement (Scheltens, Blennow et al. 2016). Le déficit de mémoire résulte d'une incapacité à enregistrer de nouveaux souvenirs (par dysfonction de l'hippocampe), de sorte que les patients atteints sont incapables de répéter une liste de mots, même avec indices, mais préservent leur mémoire des évènements lointains. La désorientation se manifeste initialement dans l'espace, alors que les patients se perdent dans des endroits autrefois familiers ; puis, dans le temps, alors que les patients perdent la notion du temps, la capacité à dire la date ; puis finalement pour les individus, alors que les patients perdent leur capacité à reconnaître des individus qui leur étaient autrefois familiers. Les déficits gnosiques représentent une incapacité à reconnaître certains stimuli ; par exemple, les patients ont de la difficulté à nommer des animaux familiers à partir d'image. Les déficits praxiques représentent une difficulté de programmation (organisation) permettant la réalisation d'un comportement moteur intentionnel ; par exemple, les patients développent une difficulté à s'habiller, à faire la cuisine, à faire fonctionner des électroménagers, etc. Les déficits langagiers sont caractérisés par un manque du mot, un appauvrissement du vocabulaire et de la fluidité du discours, des substitutions incorrectes de mots (paraphasie) ainsi que des difficultés d'expression écrite, et évoluent graduellement vers une aphasie globale. Les déficits exécutifs incluent une difficulté à planifier, organiser et élaborer des

stratégies pour exécuter une tâche complexe (dessiner une horloge, compléter le « Trail-making », élaborer un budget). Les changements comportementaux et neuropsychiatriques incluent initialement le retrait social, l'anxiété, l'irritabilité, puis évoluent vers l'apathie, les symptômes psychotiques (hallucinations, idées délirantes) et l'errance (Poulin, Bergeron et al. 2017). Les symptômes fluctuent selon le moment de la journée, avec une confusion typiquement augmentée en soirée (syndrome vespéral). Au cours de l'évolution de la maladie, les patients développent une incapacité à reconnaître leurs déficits et limitations (anosognosie). La maladie évolue finalement vers une aphasie complète avec troubles de la démarche, état grabataire et troubles de déglutition (Reisberg 7) (Reisberg, Ferris et al. 1982). Anatomiquement, la MA amnésique typique se caractérise par une atrophie de l'hippocampe qui peut être quantifiée à l'IRM grâce à l'échelle de Scheltens (Scheltens, Leys et al. 1992). L'atrophie se limite initialement dans les lobes temporaux et en pariétal postérieur, puis se propage au lobe frontal et occipital durant l'évolution de la maladie (Scahill, Schott et al. 2002, Ridha, Barnes et al. 2006). Les foyers d'atrophie correspondent à un groupe de régions interconnectées nommé le « default-mode network », car leur activité est plus élevée au repos que lors des tâches cognitives (Greicius, Srivastava et al. 2004, Jones, Machulda et al. 2011). Une région centrale de ce réseau est le gyrus cingulaire postérieur (GCP) qui démontre une réduction précoce de son métabolisme dans la MA typique (Minoshima, Giordani et al. 1997, Mosconi, Tsui et al. 2008). Finalement, les faisceaux de matière blanche les plus atteints dans la MA sont le cingulum et le splenium du corps calleux, lesquels démontrent une réduction de l'anisotropie fractionnée à l'IRM avec « diffusion tensor imaging » (DTI) (Zhang, Schuff et al. 2007).

Démence frontotemporale, variante comportementale

La variante comportementale de la démence frontotemporale (vcDFT) est une forme rare de trouble neurocognitif ; elle est toutefois le deuxième trouble neurocognitif dégénératif le plus fréquent chez les individus de moins de 65 ans (Knopman and Roberts 2011, Bang, Spina et al. 2015). Environ le tiers des cas sont causés par une mutation génétique autosomale dominante. Les trois mutations les plus fréquentes sont la mutation de la progranuline, la mutation C9ORF72 et la mutation de la protéine Tau (MAPT) (Seelaar, Kamphorst et al. 2008). La vcDFT se manifeste par un syndrome comportemental frontal incluant la désinhibition, l'apathie et le changement de personnalité (Neary, Snowden et al. 1998). La désinhibition peut entraîner des comportements socialement inappropriés, un manque de tact et une impulsivité, ce qui peut amener des problèmes de nature sociale, financière et même criminelle (Liljegren, Naasan et al. 2015). L'apathie se manifeste par un intérêt réduit dans le travail, les loisirs et les interactions sociales et une diminution de l'hygiène personnelle (Ducharme, Price et al. 2018, Kumfor, Zhen et al. 2018). Les patients présentent un intérêt et une empathie réduite envers leurs proches. D'autres caractéristiques fréquentes incluent des comportements stéréotypés, une hyperoralité (avec goût prononcé pour le sucre), une hypersexualisation et une anosognosie. Le profil neuropsychologique de la vcDFT se caractérise par une atteinte prédominante des fonctions exécutives ; toutefois, des troubles de

mémoire ou de langage peuvent aussi être observés (Kipps, Knibb et al. 2008). La vcDFT peut se présenter en association avec la maladie du neurone moteur, en particulier lorsque la maladie est causée par une mutation de C9ORF72 (Burrell, Halliday et al. 2016). Ces caractéristiques sont incluses dans les plus récents critères diagnostiques de vcDFT de Rascovsky (Rascovsky, Hodges et al. 2011). La présence de trois critères cliniques ou plus permet de diagnostiquer la vcDFT possible. Le diagnostic de vcDFT probable nécessite la combinaison de critères cliniques et de trouvailles concordantes à l'imagerie, notamment une atrophie ou un hypométabolisme dans les régions frontales et temporales antérieures (Rascovsky, Hodges et al. 2011). Plus spécifiquement, la vcDFT se caractérise par une atrophie de l'insula antérieure, de l'opercule frontal, du gyrus cingulaire antérieur, du cortex orbitofrontal, du striatum et de l'amygdale (Rabinovici, Seeley et al. 2007). Ces foyers d'atrophie correspondent à un groupe de régions interconnectées nommé le « salience network », impliqués dans la régulation émotionnelle, les processus motivationnels et la cognition sociale (Seeley, Menon et al. 2007, Zhou, Greicius et al. 2010, Day, Farb et al. 2013). Les faisceaux de substance blanche les plus atteints sont le cingulum antérieur, le faisceau unciné et les « fibres en U » frontales (Zhang, Schuff et al. 2007). Le diagnostic définitif de la pathologie DFTL s'effectue à l'autopsie ; toutefois, la présence d'une mutation pathogénique de DFT génétique peut confirmer le diagnostic durant la vie (Rascovsky, Hodges et al. 2011). De façon intrigante, plusieurs auteurs ont rapporté que certains patients avec un phénotype clinique de vcDFT démontrent une pathologie Alzheimer à l'autopsie ou aux biomarqueurs (Johnson, Head et al. 1999, de Souza, Bertoux et al. 2013, Ossenkoppele, Pijnenburg et al. 2015). Cette entité a été dénommée la variante frontale de la MA (Johnson, Head et al. 1999, Ossenkoppele, Pijnenburg et al. 2015).

APHASIE PRIMAIRE PROGRESSIVE

Certaines maladies neurodégénératives se présentent par une atteinte prédominante du langage ; ce groupe de maladies se nomme les aphasies primaires progressives (APP). Décrite en 1982 par le D^{r} Mesulam, l'APP a longtemps été considérée comme une variante clinique de la DFT (Mesulam 1987). Les critères cliniques de la DFT de Neary et al. (1998) incluait deux variantes d'APP, l'aphasie non fluente progressive et la démence sémantique (Neary, Snowden et al. 1998). L'aphasie non fluente se caractérise par un discours non fluide, des difficultés de syntaxe et de grammaire (agrammatisme), et une apraxie du langage, avec préservation de la compréhension et de la dénomination (Turner, Kenyon et al. 1996). La pathologie sous-jacente est généralement une forme de tauopathie, incluant la dégénérescence corticobasale, la PSP et la maladie de Pick (Shi, Shaw et al. 2005, Rohrer, Lashley et al. 2011). Anatomiquement, cette pathologie se concentre dans le gyrus frontal inférieur et l'insula de l'hémisphère dominant (Harasty, Halliday et al. 1996). La démence sémantique se caractérise par une atteinte isolée de la mémoire sémantique, avec manque du mot et atteinte de la dénomination (Hodges, Patterson et al. 1992). Les patients peuvent aussi présenter une dyslexie de surface et une atteinte comportementale similaire à la

vcDFT (Neary, Snowden et al. 1998). La pathologie sous-jacente est le TDP-43 de type C chez la grande majorité des patients (Hodges and Patterson 2007, Mann and Snowden 2017, Bergeron, Gorno-Tempini et al. 2018). La pathologie se concentre dans le lobe temporal antérieur de l'hémisphère dominant, composante centrale du « semantic appraisal network » (Chan, Fox et al. 2002). Depuis le début des années 2000, plusieurs auteurs ont constaté qu'une proportion de patients atteints d'un syndrome clinique d'APP présentaient une pathologie Alzheimer à l'autopsie ou aux biomarqueurs d'amyloïde (Greene, Patterson et al. 1996, Mesulam 2001, Alladi, Xuereb et al. 2007, Mesulam, Wicklund et al. 2008). Ces patients présentant des caractéristiques cliniques distinctes, une troisième forme d'APP a été décrite en 2004 : l'aphasie logopénique progressive (Gorno-Tempini, Dronkers et al. 2004, Gorno-Tempini, Brambati et al. 2008). L'aphasie logopénique progressive se caractérise par un manque de mot et une atteinte de la répétition, avec préservation relative de la dénomination et de la mémoire (Gorno-Tempini, Brambati et al. 2008). La pathologie sous-jacente est généralement la MA (Mesulam, Wicklund et al. 2008, Rabinovici, Jagust et al. 2008, Bergeron, Gorno-Tempini et al. 2018). Le phénotype clinique se rapproche de celle de la MA dans les phases avancées de la maladie (Mesulam, Rogalski et al. 2014). La pathologie se concentre dans le gyrus pariétal inférieur et la partie postérieure du gyrus temporal supérieur de l'hémisphère dominant (Gorno-Tempini, Dronkers et al. 2004, Rohrer, Caso et al. 2013). En 2011, un comité international de cliniciens et chercheurs a élaboré des critères cliniques pour l'APP, divisant l'entité en trois variantes distinctes : la variante non fluente (vnfAPP), la variante sémantique (vsAPP) et la variante logopénique (vlAPP) (Gorno-Tempini, Hillis et al. 2011). Ces critères se fondent sur les caractéristiques cliniques des syndromes et les trouvailles caractéristiques à l'imagerie. Cette classification permet une prédiction de la pathologie sous-jacente, la vnfAPP et la vsAPP étant associées à la DFTL, et la vlAPP étant associée à la MA (Grossman 2010, Bergeron, Gorno-Tempini et al. 2018). Toutefois, cette association demeure imparfaite, car certains patients avec une vsAPP ou une nfvAPP présentent une pathologie Alzheimer, et certains autres avec une vlAPP présentant une forme de DFTL (Mesulam, Wicklund et al. 2008, Rohrer, Rossor et al. 2012, Mesulam, Weintraub et al. 2014, Spinelli, Mandelli et al. 2017). De plus, certains patients présentent un syndrome clinique d'APP, qui ne correspond à aucune des trois variantes décrites ; ces cas sont dénommés les APP « non classifiables » ou les APP mixtes (Botha, Duffy et al. 2015, Utianski, Botha et al. 2019). Finalement, certains patients présentent une apraxie du langage isolée, sans aphasie, et ne remplissent donc pas les critères d'APP ; cette condition a été dénommée apraxie primaire progressive du langage (Josephs, Duffy et al. 2012). La pathologie sous-jacente est généralement la PSP ou la dégénérescence corticobasale, et elle se concentre dans l'aire prémotrice et l'aire motrice supplémentaire de l'hémisphère dominant (Josephs, Duffy et al. 2014, Botha, Duffy et al. 2015).

ATROPHIE CORTICALE POSTÉRIEURE

L'atrophie corticale postérieure constitue une maladie neurodégénérative rare qui touche de façon prédominante les fonctions visuospatiales (Crutch, Lehmann et al. 2012). Il s'agit d'un trouble neurocognitif précoce qui touche généralement des individus de moins de 65 ans (Tang-Wai, Graff-Radford et al. 2004). Elle se caractérise par différentes manifestations visuospatiales incluant la simultagnosie (incapacité de percevoir deux objets en même temps), une apraxie oculomotrice, une prosopagnosie (incapacité à reconnaître les visages), l'hémianopsie et une désorientation spatiale (Schott and Crutch 2019). Elle peut aussi causer un syndrome de Gerstmann (acalculie, agraphie, agnosie gauche-droite et agnosie digitale), une apraxie d'habillage, etc. (Schott and Crutch 2019). La mémoire, le langage et les fonctions exécutives sont relativement préservés dans les phases initiales de la maladie. L'atrophie corticale postérieure révèle une pathologie Alzheimer à l'autopsie dans la grande majorité des cas (Tang-Wai, Graff-Radford et al. 2004). Toutefois, elle peut aussi sous-tendre une dégénérescence corticobasale ou une démence à corps de Lewy, dans de rares cas (Tang-Wai, Graff-Radford et al. 2004, Lee, Rabinovici et al. 2011) ; auquel cas le syndrome d'atrophie corticale postérieure s'additionne généralement à d'autres symptômes comme un syndrome parkinsonien, un trouble du sommeil REM, une apraxie des membres, etc. (Crutch, Lehmann et al. 2012). L'atrophie se concentre dans le lobe pariétal postérieur et le lobe occipital bilatéralement (Whitwell, Jack et al. 2007). La distribution de l'atrophie présente un chevauchement avec la MA typique, notamment en ce qui concerne le gyrus cingulaire postérieur, le précuneus et le gyrus pariétal inférieur ; toutefois, l'hippocampe demeure relativement préservé dans l'atrophie corticale postérieure (Whitwell, Jack et al. 2007, Firth, Primativo et al. 2019, Schott and Crutch 2019). Un consensus international d'experts a défini, en 2017, des critères diagnostics et une classification clinique pour l'atrophie corticale postérieure (Crutch, Schott et al. 2017). La classification divise l'atrophie corticale postérieure en « atrophie corticale postérieure pure » en fonction des critères visuospatiaux et « atrophie corticale postérieure plus » si d'autres manifestations (parkinsonisme, apraxie des membres, trouble de sommeil REM, etc.) s'ajoutent. Le diagnostic du syndrome clinique est indépendant du diagnostic pathologique, qui repose sur l'autopsie ou l'accès à des biomarqueurs (Crutch, Schott et al. 2017).

Syndrome corticobasal

Le syndrome corticobasal est un syndrome neurocognitif rare qui se caractérise par des symptômes extrapyramidaux asymétriques (rigidité, bradykinésie, dystonie, myoclonie), une apraxie oro-buccale ou des membres, des déficits sensoriels corticaux et une atteinte du contrôle volontaire du mouvement (syndrome de la main étrangère) (Armstrong, Litvan et al. 2013). Ces caractéristiques cliniques sont récapitulées dans les critères actualisés de Bak et Hodges (Mathew, Bak et al. 2012). Quoique la terminologie puisse porter à confusion, la pathologie sous-jacente du syndrome corticobasal est très hétérogène et ne se limite pas à la dégénérescence corticobasale (Ouchi, Toyoshima et al. 2014, Sha, Ghosh et al. 2015). Les autres pathologies sous-jacentes incluent notamment la MA, la PSP et la démence à corps de Lewy (Hu, Rippon et al. 2009, Shelley,

Hodges et al. 2009, Ouchi, Toyoshima et al. 2014, Sha, Ghosh et al. 2015). La détermination du diagnostic pathologique durant la vie demeure un défi. Certains auteurs ont suggéré qu'une prédominance frontale du syndrome clinique anatomique, avec dysfonction exécutive, apathie, aphasie non fluente et atrophie/hypométabolisme frontale, présente une tauopathie sous-jacente ; tandis qu'une prédominance temporo-pariétale du syndrome clinique anatomique, avec aphasie logopénique, syndrome de Gerstmann, syndrome de Balint, troubles de mémoire et atrophie/hypométabolisme temporo-pariétale, présente une pathologie Alzheimer sous-jacente (Shelley, Hodges et al. 2009, Whitwell, Jack et al. 2010, Sha, Ghosh et al. 2015). Les biomarqueurs de la pathologie amyloïde et Tau représentent des outils supplémentaires pour identifier la pathologie sous-jacente durant la vie (Ossenkoppele, Rabinovici et al. 2018, Tsai, Bejanin et al. 2019).

Paralysie supranucléaire progressive

La paralysie supranucléaire progressive (PSP), décrite en 1963 par Richardson, Olszewski et Steele (Steele, Richardson et al. 1964), est une maladie neurodégénérative à l'interface du spectre de la maladie de Parkinson et des DFTL (Williams and Lees 2009). Le syndrome typique de PSP, dénommé syndrome de Richardson, se caractérise par une instabilité posturale avec rétropulsion et chutes fréquentes, trouble extrapyramidal asymétrique (rigidité, bradykinésie, dystonie), déficit du regard vers le haut, facies figé, syndrome pseudobulbaire (dysphagie, dysarthrie, affect labile) et un trouble cognitif dysexécutif (Golbe, Davis et al. 1988, Collins, Ahlskog et al. 1995, Litvan, Agid et al. 1996, Respondek, Kurz et al. 2017). Ce syndrome se caractérise par une pathologie à prédominance sous-corticale qui se concentre dans le pallidum, le noyau sous-thalamique, la substance noire, le noyau rouge, le tegmentum pontin, le noyau oculomoteur et le noyau denté du cervelet (Williams, Holton et al. 2007). Différentes variantes cliniques ont été décrites, notamment la PSP avec akinésie et gel de la marche, avec une atrophie prédominant dans les noyaux gris centraux ; la PSP avec aphasie progressive non fluente ou apraxie progressive de la parole ; et la PSP avec syndrome corticobasal (Daniel, de Bruin et al. 1995, Williams and Lees 2009). Les formes langagières de PSP, contrairement la forme typique, présentent une forte composante de pathologie dans le cortex, notamment dans le lobe frontal de l'hémisphère dominant (Santos-Santos, Mandelli et al. 2016).

Démence à corps de Lewy

La démence à corps de Lewy (DCL) est une maladie neurodégénérative dans le spectre de la maladie de Parkinson. Elle est caractérisée par un trouble cognitif progressif dans les sphères visuospatiales, attentionnelles et exécutives, des hallucinations visuelles non menaçantes, des fluctuations cognitives et attentionnelles importantes, et un syndrome extrapyramidal (McKeith, Galasko et al. 1996, McKeith 2007). Ces symptômes sont causés par une destruction précoce des voies dopaminergiques et cholinergiques par la synucléinopathie (Dickson 2001). Ceci rend les

patients vulnérables aux effets antidopaminergiques et anticholinergiques des antipsychotiques (Baskys 2004), à un point tel que l'hypersensibilité aux antipsychotiques est incluse comme critère clinique de la DCL (McKeith, Galasko et al. 1996, McKeith, Boeve et al. 2017). La DCL comporte plusieurs manifestations neuropsychiatriques incluant les hallucinations, les idées délirantes, l'apathie et la dépression (Bjoerke-Bertheussen, Ehrt et al. 2012). La DCL est également associée aux troubles du sommeil REM, qui peuvent se manifester plusieurs années avant l'apparition des troubles cognitifs (McKeith, Boeve et al. 2017, Postuma, Iranzo et al. 2019, McKeith, Ferman et al. 2020). Le trouble de sommeil REM est une parasomnie découlant de l'absence d'inhibition des mouvements du corps durant les rêves qui se manifeste par une agitation motrice importante durant cette phase du sommeil (Postuma, Iranzo et al. 2019). Anatomiquement, la DCL se caractérise par une atrophie du mésencéphale, de la substance innominée, de l'hypothalamus et du cortex temporo-occipital (Whitwell, Weigand et al. 2007). Les biomarqueurs de l'amyloïde sont généralement positifs chez les patients atteints de DCL (Gomperts, Rentz et al. 2008, Ossenkoppele, Jansen et al. 2015). Néanmoins, la DCL se distingue anatomiquement de la MA par une préservation relative des hippocampes à l'IRM et du gyrus cingulaire postérieur à la TEP-FDG, une trouvaille dénommée le « cingulate island sign » (Burton, Barber et al. 2009, Lim, Katsifis et al. 2009, Graff-Radford, Murray et al. 2014). De plus, le marqueur ^{123}iodine FP-CIT peut être utilisé en SPECT ou en TEP – aussi appelé DAT-Scan – pour démontrer l'atteinte des voies dopaminergiques, spécifiques aux syndromes parkinsoniens (McKeith, Boeve et al. 2017). Finalement, la scintigraphie cardiaque marquée au ^{123}Iodine-MIBG permet de mesurer l'innervation sympathique post-ganglionnaire du cœur qui est réduite dans la DCL et normale dans la MA (McKeith, Boeve et al. 2017). Ces caractéristiques cliniques et paracliniques sont intégrées dans le quatrième consensus international sur le diagnostic de la DCL (McKeith, Boeve et al. 2017).

Démence vasculaire

La démence vasculaire – ou trouble neurocognitif vasculaire majeur selon la nouvelle terminologie – constitue la deuxième cause la plus fréquente de trouble neurocognitif majeur dans le monde (O'Brien and Thomas 2015). La démence vasculaire est une condition hétérogène qui inclut de multiples pathophysiologies, lesquelles sont associées à des syndromes cliniques anatomiques distincts. La première forme décrite de démence vasculaire fut la démence par accident vasculaire cérébral (AVC) multiple (Hachinski, Lassen et al. 1974). Caractérisée par une détérioration « en marche d'escalier » correspondant aux différents AVC, et par de multiples foyers d'encéphalomlacie corticale à l'imagerie, la démence par AVC multiples cause des déficits cognitifs variables selon les territoires corticaux atteints par l'AVC (Hachinski, Lassen et al. 1974). La démence vasculaire par AVC stratégique peut causer des déficits importants avec des volumes d'infarctus moindres s'ils se localisent dans des zones fonctionnelles importantes (p. ex., le thalamus) (O'Brien and Thomas 2015). La démence par AVC lacunaire multiple se distingue de cette entité par la nature sous-corticale des infarctus et la pathophysiologie différente des AVC,

généralement par thrombose locale des artères perforantes sous-corticales (Loeb, Gandolfo et al. 1992). La démence par lacunes multiples se caractérise également par une détérioration cognitive en marche d'escalier et par un profil cognitif « sous-cortical », c'est-à-dire à prédominance exécutive et attentionnelle (Wolfe, Linn et al. 1990, Roman, Tatemichi et al. 1993, Norrving 2003). Finalement, la démence vasculaire par leucoencéphalopathie, aussi appelée maladie de Bingswanger ou « small-vessel disease », est causée par une hypoperfusion des faisceaux de matière blanche par dégénérescence des petits vaisseaux perforants du cerveau (Roman, Erkinjuntti et al. 2002). Le profil cognitif se caractérise par un ralentissement psychomoteur, des déficits des fonctions exécutives, attentionnelles et de la mémoire de travail, une apathie, et est principalement relié à l'interruption des fibres de matières blanches liant le lobe frontal aux structures sous-corticales (Cummings 1986, McPherson and Cummings 1996). Ces anomalies de la matière blanche peuvent être quantifiées à l'IRM ou à la tomodensitométrie grâce à différentes échelles, notamment l'échelle Fazekas (Fazekas, Chawluk et al. 1987). Ces anomalies de substance blanche ne sont pas spécifiques à la démence vasculaire et elles se retrouvent chez une proportion importante de la population âgée sans troubles cognitifs ou de patients atteints de la MA (O'Brien and Thomas 2015). En fait, la démence mixte, c'est-à-dire la combinaison de MA et de démence vasculaire, constitue la cause la plus fréquente de trouble neurocognitif majeur chez la population âgée (Korczyn 2002, Langa, Foster et al. 2004). Les différents sous-types de démence vasculaire se présentent fréquemment en association, étant donné qu'ils présentent essentiellement les mêmes facteurs de risque (O'Brien and Thomas 2015). La démence vasculaire peut aussi se présenter à un plus jeune âge en lien avec une condition génétique appelée « cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy » (CADASIL) (Dichgans 2002).

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DU TROUBLE NEUROCOGNITIF

Étant donné la variété des syndromes cliniques et des pathologies sous-jacentes ainsi que l'hétérogénéité de leur présentation, le diagnostic des troubles neurocognitifs constitue un défi de taille. Les objectifs du clinicien en contexte de trouble neurocognitif sont multiples. En premier lieu, le clinicien doit évaluer la sévérité du trouble cognitif et son impact sur les activités de la vie quotidienne, et les principales sphères cognitives atteintes. Des tests cognitifs de dépistage permettront de tester les fonctions cognitives afin de déterminer si les plaintes subjectives reflètent un trouble cognitif objectif sous-jacent, et si c'est le cas, sa sévérité et sa nature. Ensuite, le clinicien doit s'appuyer sur différents tests paracliniques pour éliminer les causes réversibles de troubles cognitifs pour les troubles affectifs, endocriniens, métaboliques, infectieux ou structurels du

cerveau. En fonction du questionnaire, des examens neurologique et cognitif, des tests cognitifs de dépistage et des examens paracliniques (laboratoire, imagerie), le clinicien pose un diagnostic étiologique présomptif du trouble neurocognitif. En fonction de son évaluation, le médecin doit déterminer l'aptitude du patient à gérer ses finances, à prendre des décisions éclairées en lien avec sa santé, sa capacité à conduire, etc. Il renseigne le patient et la famille sur l'histoire naturelle de la condition diagnostiquée et le pronostic, de sorte à pouvoir planifier et anticiper les étapes à venir. Le clinicien peut, selon l'étiologie, amorcer un traitement symptomatique de la condition et diriger le patient vers des organismes de soutien dédiés. L'accompagnement du patient et des familles à travers les phases avancées de la maladie constitue une composante essentielle de la prise en charge médicale des troubles neurocognitifs. Les omnipraticiens en première ligne jouent un rôle important dans le diagnostic et le traitement des troubles neurocognitifs en communauté. Les médecins spécialistes en gériatrie, généralement considérés comme la deuxième ligne, sont également très impliqués dans le diagnostic et la prise en charge des troubles neurocognitifs dans la population âgée. Les patients avec des troubles cognitifs précoces (débutant à moins de 65 ans) ou avec un profil cognitif ou complexe sont fréquemment dirigés en clinique de recherche de la mémoire, généralement considéré comme la troisième ligne, où ils seront évalués par une équipe multidisciplinaire incluant des neurologues spécialisés dans les troubles cognitifs, des neuropsychiatres, des gériatres, des infirmiers cliniciens, des neuropsychologues, des orthophonistes, des ergothérapeutes, etc. L'objet du présent travail doctoral vise spécifiquement à améliorer le dépistage des troubles cognitifs atypiques en clinique de recherche de la mémoire.

Anamnèse

Le questionnaire d'évaluation permet, comme première étape, de préciser la plainte principale. Par exemple, qui a noté les changements cognitifs ? Un patient se présentant seul au rendez-vous avec une impression de troubles cognitifs non corroborés par les proches nous oriente vers une possibilité de trouble cognitif subjectif, tandis que des troubles cognitifs notés par les proches, mais minimisés par le patient, dénotent une anosognosie qui peut être observée chez plusieurs maladies neurodégénératives. Quelle est la nature de la plainte ? Réfère-t-elle à la mémoire, au langage, à l'orientation spatio-temporelle, ou autre ? Comment les symptômes ont-ils évolué ? Une évolution lente et insidieuse évoque une maladie d'Alzheimer, tandis qu'une évolution par paliers évoque plutôt une démence vasculaire. Quels sont les autres symptômes associés ? Les symptômes neuropsychiatriques et les symptômes des conditions endocriniennes et métaboliques fréquentes doivent être recherchés. Comment les déficits du patient influencent-ils son fonctionnement global ? Comment affectent-ils ses activités de la vie de la vie quotidienne à la maison ? Ces éléments sont essentiels au diagnostic d'un trouble neurocognitif majeur ou mineur. Les antécédents du patient doivent être explorés en détail, en portant une attention particulière aux facteurs de risque vasculaires ainsi qu'aux antécédents d'AVC et de traumatismes crâniens. Comme certaines démences ont une transmission ou une prédisposition génétique, il est important

de rechercher une histoire familiale de troubles cognitifs. Il faut prendre soin d'en préciser l'âge du début, car une maladie d'Alzheimer apparaissant avant 65 ans dans la famille devrait nous mettre sur la piste d'une forme génétique de la maladie, tandis qu'une maladie d'Alzheimer chez un oncle de 90 ans est beaucoup moins inquiétante à ce niveau. L'anamnèse inclut une révision méticuleuse de la médication du patient. Plusieurs médicaments peuvent causer un ralentissement cognitif et pourraient constituer l'unique cause des plaintes cognitives. L'exemple classique est les anticholinergiques, qui, utilisés pour une variété d'indications dans la population âgée, dont l'incontinence urinaire, ont comme effet secondaire majeur une dysfonction cognitive et une confusion. Finalement, il faut s'enquérir du niveau de fonctionnement prémorbide du patient afin d'interpréter correctement sa situation clinique. Les tests neuropsychologiques sont fortement influencés par le niveau d'éducation. Certains individus très éduqués et actifs se plaindront d'un déclin cognitif marqué alors que les tests cognitifs demeurent dans les limites de la normale. Il faut donc prendre en compte le niveau d'éducation, les emplois antérieurs ou actuels, les loisirs, etc. afin d'obtenir une vision juste du déclin réel du patient. L'histoire occupationnelle du patient pourra aussi nous mettre sur la piste d'une cause lésionnelle de troubles cognitifs (p. ex., l'encéphalopathie neurotoxique aux solvants).

Examen neurologique

L'examen neurologique occupe une place importante dans le diagnostic des maladies neurodégénératives. L'examen du système extrapyramidal permet de mettre en évidence une rigidité, une bradykinésie, un tremblement de repos, une dystonie ou un trouble postural qui peut mettre sur la piste d'un syndrome parkinsonien comme la DCL, la PSP et la dégénérescence corticobasale. Une chorée, en particulier avec histoire familiale positive, suggère la possibilité d'une chorée de Huntington. La présence d'un syndrome pyramidal asymétrique doit amener à rechercher une lésion structurelle centrale comme un AVC, une tumeur cérébrale ou un hématome sous-dural chronique. On observera attentivement la démarche du patient, qui pourrait être atteint de façon particulière de certaines démences (apraxie à la marche dans l'hydrocéphalie à pression normale, démarche parkinsonienne, démarche spastique dans la démence vasculaire post-AVC). Les nerfs crâniens seront aussi testés : des atteintes non spécifiques, comme une anosmie, peuvent être présentes dans les maladies neurodégénératives, mais une atteinte plus spécifique comme une paralysie oculomotrice ou une paralysie faciale nous mettra sur la piste d'une lésion du tronc cérébral ou d'une démence spécifique comme la PSP (paralysie du regard vertical). Le test du doigt-nez peut mettre en évidence une dysmétrie cérébelleuse, mais aussi des signes cliniques suggestifs de la MA : la pression distale et le signe du deuxième doigt (Bergeron, Vermette et al. 2017). Un examen cardiovasculaire sommaire peut aussi apporter des informations pertinentes sur le profil cardiovasculaire du patient. On voudra contrôler au maximum les facteurs de risque cardiovasculaire comme l'hypertension artérielle. De plus, il est important d'effectuer un examen cardiovasculaire avant de prescrire un inhibiteur de l'acétylcholinestérase

(parasympatholytique). En effet, cette médication a un effet sur le cœur et est contre-indiquée en présence de bradycardie ou de bloc de conduction.

Tests de dépistage cognitifs

Malgré le développement de technologies diagnostiques sophistiquées, les tests de dépistage cognitif demeurent essentiels au diagnostic des troubles neurocognitifs (De Roeck, De Deyn et al. 2019). Ces tests évaluent des fonctions cognitives atteintes précocement dans les troubles neurocognitifs les plus courants et comparent la performance des patients avec des données normatives accumulées auprès de sujets sains ayant le même âge et niveaux d'éducation (Ismail, Rajji et al. 2010). Les tests de dépistage cognitifs se distinguent de l'évaluation neuropsychologique par leur courte durée d'administration, essentielle à leur utilisation en première ligne (Tsoi, Chan et al. 2015). Ils doivent faire l'objet de validation auprès de sujets sains pour évaluer leurs propriétés psychométriques et établir des données normatives selon l'âge et le niveau d'éducation ; ainsi que d'une validation auprès des populations cliniques pour évaluer leurs propriétés diagnostiques (sensibilité, spécificité) (Tsoi, Chan et al. 2015). Il existe actuellement une multitude de tests de dépistage cognitifs de moins de 30 minutes en format papier ou informatisés (De Roeck, De Deyn et al. 2019). Les plus fréquemment utilisés en milieu clinique demeurent le Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein et al. 1975) et le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine, Phillips et al. 2005). D'autres tests comme le Mini-Cog et le (Seitz, Chan et al. 2018) et le « The Addenbrooke's Cognitive Examination » (ACE) (Mioshi, Dawson et al. 2006).

MMSE

Le MMSE, développé en 1975 par le D^{r} Folstein et al. (Folstein, Folstein et al. 1975), demeure aujourd'hui le test le plus utilisé pour le dépistage des troubles cognitifs. Il a été validé dans plus de 100 études et avec différentes populations cliniques (Arevalo-Rodriguez, Smailagic et al. 2015). Le MMSE s'effectue en 5 à 10 minutes et s'évalue sur 30 points. Il évalue l'orientation temporelle et spatiale, la mémoire de travail, le langage, l'écriture, le calcul et les habiletés visuospatiales (dessin d'une horloge et de polygones superposés). Généralement, un seuil de 23 ou 24 sur 30 est utilisé comme indication d'un trouble neurocognitif majeur (Tombaugh and McIntyre 1992). Néanmoins, le seuil indiquant un trouble neurocognitif varie selon l'âge, l'éducation, les variables socioculturelles et d'autres facteurs, ce qui nécessite une validation distincte dans différentes populations (Brayne and Calloway 1990). Le MMSE présente des caractéristiques psychométriques intéressantes pour le suivi longitudinal des patients atteints de trouble neurocognitif (Tombaugh and McIntyre 1992). La vélocité de détérioration du score au MMSE, en comparaison avec des « courbes cognitives » validées, représente une avenue intéressante pour améliorer le dépistage des maladies neurodégénératives (Bernier, Gourdeau et al. 2017). Toutefois, plusieurs études ont démontré que le MMSE présente des propriétés diagnostiques insatisfaisantes pour le dépistage des phases précoces de la MA et des maladies associées ; en

effet, le MMSE manquerait plus de 50 % des diagnostics de MA, en particulier chez les patients jeunes et bien éduqués (Naugle and Kawczak 1989, Arevalo-Rodriguez, Smailagic et al. 2015, Devenney and Hodges 2017). Le MMSE a été conçu initialement pour le dépistage des troubles cognitifs chez des patients hospitalisés en psychiatrie, et non pour dépister les phases précoces de maladies neurodégénératives dans la communauté (Folstein, Folstein et al. 1975). De plus, le MMSE est maintenant protégé par des droits d'auteurs et n'est plus disponible gratuitement, ce qui limite son utilisation (Newman and Feldman 2011, Newman 2015). Par conséquent, plusieurs milieux cliniques effectuent une transition vers des tests cognitifs disponibles gratuitement et plus adaptés au dépistage précoce de la MA, notamment le MoCA.

MoCA

Le MoCA a été développé en 2005 par le Dr Nasreddine avec l'objectif spécifique d'améliorer le dépistage précoce de la MA à sa phase de trouble cognitif léger (Nasreddine, Phillips et al. 2005). Il s'effectue en environ 10 minutes et s'évalue sur 30 points. Le score est ajusté en fonction du niveau d'éducation (un point ajouté pour une éducation formelle de 10 à 12 ans, 2 points ajoutés pour une éducation formelle de moins de 10 ans). Le seuil établi comme suggestif de trouble neurocognitif est de 26 sur 30 dans l'étude initiale (Nasreddine, Phillips et al. 2005). Toutefois, plusieurs études ont suggéré qu'un seuil de 22 à 24 sur 30 serait plus approprié dans certaines populations moins éduquées (Elkana, Tal et al. 2020). Pour une meilleure sensibilité et spécificité, les cliniciens peuvent comparer le patient aux données normatives accumulées chez des individus correspondant à sa population (Larouche, Tremblay et al. 2016, Borland, Nagga et al. 2017, Cesar, Yassuda et al. 2019, Poptsi, Moraitou et al. 2019). Le MoCA évalue l'orientation temporelle et spatiale, les fonctions exécutives (« trail-making », dessin de l'horloge), les habiletés visuospatiales (copie du cube, dessin de l'horloge), l'encodage et le rappel différés en mémoire épisodique, la dénomination, l'attention, le calcul, la répétition et l'abstraction. Il se distingue du MMSE notamment par un test de mémoire plus difficile (5 mots plutôt que 3) et par son inclusion de davantage de tests évaluant les fonctions exécutives. Il est globalement plus difficile que le MMSE et donc plus sensible auprès des patients jeunes et éduqués, ce qui a été démontré dans plusieurs études (Nasreddine, Phillips et al. 2005, Freitas, Simoes et al. 2013, Davis, Creavin et al. 2015, Tsoi, Chan et al. 2015). Le MoCA comporte toutefois peu de tests de langage et aucun test de comportement, ce qui limite son utilisation pour le dépistage de troubles neurocognitifs atypiques comme les variantes cliniques de DFT.

ACE

Le Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) a été développé en 2007 avec l'objectif d'améliorer la distinction entre la MA et la DFT, une faiblesse notée chez les autres tests de dépistage (Mathuranath, Nestor et al. 2000). L'ACE s'évalue sur 100 points et mesure six sphères

cognitives. Il intègre tous les éléments du MMSE auquel il ajoute des tests permettant une évaluation plus complète des différentes sphères cognitives. Grâce à un composite de [fluidité verbale + langage]/[orientation + mémoire], il permet de distinguer efficacement la MA (>3,2) et la DFT (<2,2) (Mathuranath, Nestor et al. 2000). L'outil a fait l'objet d'une révision en 2006 (ACE-R) qui inclut cinq sphères cognitives (orientation/attention, mémoire, fluidité verbale, langage, visuospatiale) (Mioshi, Dawson et al. 2006). L'ACE-R a fait l'objet de multiples études démontrant son utilité pour distinguer le vieillissement normal du trouble cognitif léger, et la MA de la DFT (Bak and Mioshi 2007, Crawford, Whitnall et al. 2012, Habib and Stott 2019).

ADAS-Cog, Mini-Cog

Le Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) a été développé dans les années 1980 afin de mesurer l'efficacité de différentes pharmacothérapies pour la MA (Mohs, Rosen et al. 1983). La section cognition de l'ADAS (ADAS-cog) a été utilisée dans plus de 100 essais cliniques sur la MA et demeure aujourd'hui l'outil psychométrique idéal pour mesurer un changement cognitif en lien avec un traitement pharmacologique (Cano, Posner et al. 2010). L'ADAS-cog s'évalue sur 70 points et mesure l'orientation, la mémoire, le langage et les praxies. L'ADAS-cog a fait l'objet d'une révision en 2013 pour augmenter sa sensibilité aux changements cognitifs observés dans les phases précoces de la maladie (Raghavan, Samtani et al. 2013). Finalement, le Mini-Cog, une version écourtée de l'ADAS-Cog, est utilisé dans certains milieux comme dépistage cognitif rapide. Le test s'effectue en quelques minutes seulement et comporte deux tâches cognitives : le rappel différé de trois mots et le dessin de l'horloge (Borson, Scanlan et al. 2000, Seitz, Chan et al. 2018). Ces tests ont fait leurs preuves comme étant très performants pour le dépistage de la MA (Mendez, Ala et al. 1992, Deweer, Ergis et al. 1994).

Évaluation cognitive complémentaire

Neuropsychologie

Chez les patients présentant une symptomatologie et un profil cognitif atypique ne permettant pas d'atteindre un diagnostic probable de trouble neurocognitif, l'évaluation neuropsychologique est indiquée pour préciser le diagnostic (Salmon and Bondi 2009). Grâce à une batterie de tests cognitifs standardisés dans une variété de sphères cognitives, il permet de préciser le profil cognitif afin d'atteindre un diagnostic plus précis du trouble neurocognitif (Pasquier 1999). L'évaluation neuropsychologique n'est généralement accessible qu'en clinique de recherche de la mémoire, dû au manque de neuropsychologues certifiés et à la durée des évaluations (généralement de plusieurs heures). Les batteries de tests en neuropsychologie permettent plus de flexibilité que les tests de dépistage pour approfondir l'évaluation d'une sphère cognitive (comme le langage) selon les plaintes cognitives des patients, et disposent d'une plus grande gamme de niveaux de difficulté, diminuant l'effet de plafond chez les patients éduqués (Salmon and Bondi 2009). En effet, la

batterie de tests neuropsychologique est plus sensible pour les déficits cognitifs suggestifs de maladie neurodégénérative chez les patients avec trouble cognitif léger (Kluger, Ferris et al. 1999).

Orthophonie

La reconnaissance croissante de l'APP comme variante clinique de la MA ou de la DFT a fait de l'orthophoniste un collaborateur important dans les cliniques de mémoire de 3e ligne. Les orthophonistes disposent d'une expertise complémentaire intéressante pour détecter les subtilités des atteintes langagières contribuant au diagnostic. La réadaptation langagière est également étudiée pour ralentir la détérioration et établir des stratégies de compensation aux déficits langagiers rencontrés dans les APP (Volkmer, Spector et al. 2019).

Tests sanguins

L'évaluation de tout trouble cognitif doit inclure l'exclusion de causes métaboliques, endocriniennes et infectieuses, ainsi qu'une mesure de la protéine B12, de l'hormone thyroïdienne TSH, des électrolytes complets. Une formule sanguine complète est aussi recommandée par les consensus d'experts en trouble neurocognitif (Frank 1998, Gauthier, Patterson et al. 2012). L'ajout d'un dépistage de la syphilis et d'un dosage de l'urée et la créatinine est généralement effectué (Frank 1998).

Imagerie structurelle

Tomodensitométrie

La nécessité d'effectuer une imagerie cérébrale chez tous les patients atteints de trouble cognitif demeure à ce jour une recommandation controversée. Le consensus canadien pour le diagnostic des démences a longtemps maintenu qu'une tomodensitométrie du cerveau n'était indiquée chez des patients avec troubles cognitifs que dans certaines situations précises : un âge de moins de 60 ans, une détérioration cognitive rapide en 2 mois, une histoire de cancer, de coagulopathie ou de trauma crânien récent, des signes neurologiques localisateurs à l'examen neurologique, des symptômes suggestifs d'hydrocéphalie à pression normale, etc. (Gauthier, Patterson et al. 2012). Certains auteurs ont soutenu qu'une imagerie cérébrale était indiquée chez tous les patients avec trouble cognitif, pour éliminer une cause réversible, mais aussi pour préciser le diagnostic en analysant l'atrophie hippocampique et régionale, la présence de lacunes ou de leucoaraïrose, etc. (van Straaten, Scheltens et al. 2004, McKhann, Knopman et al. 2011, Health Quality 2014). La tomodensitométrie permet une résolution inférieure à l'IRM, mais demeure facilement accessible au sein du système de santé, et représente donc une alternative intéressante à l'IRM chez les patients claustrophobes, avec troubles cognitifs importants ne pouvant pas rester immobiles pendant une longue période, ou en présence d'autres contre-indications à l'IRM.

IRM

L'IRM constitue l'imagerie structurelle de référence dans l'évaluation des troubles neurocognitifs. Non seulement l'IRM permet d'exclure des causes réversibles de troubles cognitifs comme les tumeurs cérébrales, l'hydrocéphalie à pression normale et autres, mais elle contribue aussi au diagnostic étiologique des troubles neurocognitifs. Par exemple, la mesure semi-quantitative de l'atrophie des hippocampes avec l'échelle de Scheltens contribue au diagnostic de la MA (Scheltens, Leys et al. 1992). Au-delà de l'évaluation des hippocampes, l'évaluation visuelle de l'atrophie et sa distribution régionale permettent de clarifier le diagnostic des troubles neurocognitifs (Likeman, Anderson et al. 2005, Krueger, Dean et al. 2010). La présence d'atrophie à prédominance postérieure (temporo-occipital postérieur) permet de poser un diagnostic de MA et une atrophie à prédominance antérieure, un diagnostic de DFT (Likeman, Anderson et al. 2005). Différentes échelles visuelles semi-quantitatives permettent d'évaluer la présence d'atrophie fronto-temporale (Kipps, Davies et al. 2007, Davies, Scahill et al. 2009) ou d'atrophie postérieure (Koedam, Lehmann et al. 2011, Moller, van der Flier et al. 2014). Ces échelles présentent généralement une bonne validité inter-observateur et permettent d'améliorer l'interprétation de l'IRM et son utilité pour le diagnostic étiologique des troubles neurocognitifs. (Harper, Barkhof et al. 2015, Harper, Fumagalli et al. 2016). La présence de signes radiologiques tels que le signe du colibri ou le « morning glory sign » contribue au diagnostic de PSP en présence d'un tableau clinique concordant (Mueller, Hussl et al. 2018). L'utilisation de mesures semi-automatisées de l'épaisseur corticale grâce à la méthode de « voxel-based morphometry » a fait l'objet de multiples publications scientifiques (Dickerson, Wolk et al. 2012, Noh, Jeon et al. 2014, Frisoni, Jack et al. 2015, Sorensen, Igel et al. 2017), mais demeure peu utilisée en contexte clinique. L'analyse pleinement automatisée de l'épaisseur corticale régionale et des outils d'intelligence artificielle pour les hypothèses diagnostiques constitue un domaine de recherche actif (Salvatore, Battista et al. 2016, Persson, Selbaek et al. 2017, Vernooij, Jasperse et al. 2018). Finalement, l'IRM permet de mesurer différents types de lésions vasculaires, incluant l'encéphalomalacie associée aux AVC, les lacunes, les anomalies de substances blanches associées à la maladie microvasculaire cérébrale, les espaces périvasculaires, etc. (Roman, Erkinjuntti et al. 2002, Moorhouse and Rockwood 2008, O'Brien and Thomas 2015). Finalement, la détection de microhémorragies à la séquence « susceptibility-weighted imaging » (SWI) contribue au diagnostic d'angiopathie amyloïde (Benedictus, Prins et al. 2015, van Veluw, Charidimou et al. 2016).

IMAGERIE MOLÉCULAIRE

Quoique l'imagerie structurelle puisse révéler des zones d'atrophie suggérant la présence d'une maladie neurodégénérative, il n'est pas rare que l'IRM démontre peu d'anomalies contributives chez les patients avec déficits cognitifs légers. L'imagerie moléculaire fonctionnelle, qui mesure une réduction de l'activité métabolique de certaines régions, offre le potentiel de détecter des anomalies régionales de l'activité cérébrale qui précèdent l'atrophie, permettant un diagnostic plus

précoce des maladies neurodégénératives (Laforce, Soucy et al. 2018). Les deux outils les plus utilisés à cet égard sont le « Single-photon Emission Computed Tomography » (SPECT) et la tomographie par émission de positron marqué au ^{18}F-fluorodeoxyglucose (TEP-FDG). Ces technologies reposent sur l'administration de matériel radioactif qui se distribuera dans le tissu cérébral par les vaisseaux sanguins en fonction de l'activité régionale, et qui sera détecté par un scanneur. Ces outils permettent de détecter des anomalies précoces de métabolisme cérébral dans les maladies dégénératives, et de clarifier le diagnostic de patients avec des troubles neurocognitifs atypiques (Bonte, Tintner et al. 1993, Jagust, Thisted et al. 2001, Dougall, Bruggink et al. 2004, Foster, Heidebrink et al. 2007, Mosconi, Tsui et al. 2008, Bohnen, Djang et al. 2012).

SPECT

Le radiotraceur le plus utilisé en SPECT est le technetium-99m (^{99m}Tc) ; plus rarement, l'indium-111, l'iode-123 ou le gallium-67 sont utilisés. Ces radiotraceurs ont une demi-vie ($T_{1/2}$) élevée qui permet à des centres moins spécialisés qui ne disposent pas d'un cyclotron de les utiliser (Laforce, Soucy et al. 2018). En comparaison, les radiotraceurs de TEP ont des $T_{1/2}$ plus courtes qui requièrent la proximité d'un cyclotron pour une utilisation clinique afin que la radioactivité du traceur ne soit pas perdue dans le transport. Le traceur ^{99m}Tc, lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, rejoint le cerveau dans une distribution correspondant au flux sanguin régional. Comme traceur lipophile, il traverse la barrière hématoencéphalique à l'étage capillaire. Toutefois, ils sont rapidement transformés en composante polaire et ne peuvent pas diffuser à rebours dans les vaisseaux. Ainsi, les images acquises quelques heures après l'administration du traceur reflètent la distribution régionale du flux sanguin cérébral au moment de son administration (Matsuda, Tsuji et al. 1993). Étant donné que le flux sanguin cérébral est étroitement lié à l'activité synaptique glutamatergique (Sibson, Dhankhar et al. 1998, Waldvogel, van Gelderen et al. 2000), la distribution du traceur ^{99m}Tc est interprétée comme reflétant l'activité cérébrale régionale. Dès les années 1990, des études SPECT avec confirmation pathologique ont mis en évidence une diminution du flux sanguin cérébral dans les régions pariétales postérieures pour la MA (Neary, Snowden et al. 1987, Burns, Philpot et al. 1989, Montaldi, Brooks et al. 1990) et des régions fronto-temporales dans le cas de la DFT (Miller, Cummings et al. 1991, Starkstein, Migliorelli et al. 1994). Subséquemment, les études de la SPECT ont démontré une hypoperfusion à prédominance occipitale dans la DCL, suggérant que la SPECT pouvait contribuer au diagnostic différentiel entre la MA et la DCL (Lobotesis, Fenwick et al. 2001, Shimizu, Hanyu et al. 2005, Lim, Katsifis et al. 2009). La SPECT a aussi démontré une asymétrie du flux sanguin cérébral dans les APP (Lee and Kramer 1992). Comparativement à la TEP-FDG, la SPECT offre moins de résolution spatiale dans son reflet du métabolisme cérébral (figure 4), et a donc été largement remplacée par la TEP-FDG dans les cliniques de recherche de la mémoire (Laforce, Soucy et al. 2018).

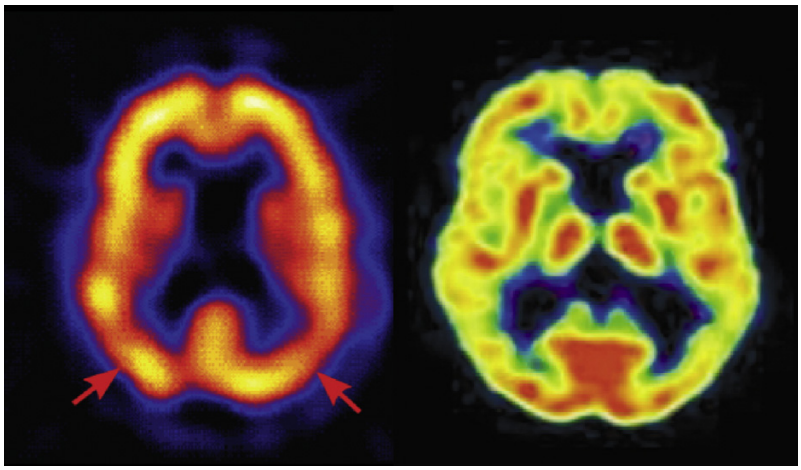


Figure 4. Comparaison d'une imagerie fonctionnelle par SPECT (gauche) et par TEP-FDG (droite) démontrant la différence de résolution spatiale entre ces deux modalités.

TEP-FDG

La TEP-FDG se fonde sur l'utilisation d'un traceur de ^{18}F-fluorodeoxyglucose, composé de 2-deoxyglucose (2-DG), qui se comporte de façon analogue au glucose, et d'un traceur de fluor radioactif. Lorsqu'il est administré de façon intraveineuse, le 2-DG se répand dans les vaisseaux du cerveau, et traverse la barrière hématoencéphalique et la membrane cellulaire des neurones. Le 2-DG est phosphorylé par l'hexokinase, transformé en 6-P-DG ; le 6-P-DG ne peut être transformé par les enzymes intracellulaires et demeure captif dans les neurones. Le marqueur de fluor radioactif attaché au 6-P-DG émet des positrons dont la détection permet d'estimer la distribution du métabolisme cérébral dans les 30 à 40 minutes qui suivent l'administration du traceur (Sokoloff, Reivich et al. 1977, Reivich, Kuhl et al. 1979). Les études initiales utilisant la TEP-FDG dans les démences ont mis en évidence un hypométabolisme du gyrus cingulaire postérieur comme marqueur précoce de la pathologie Alzheimer (Minoshima, Foster et al. 1994, Minoshima, Giordani et al. 1997), en plus de confirmer les atteintes pariétales et temporales postérieures observées au SPECT (Berg, Grady et al. 1986, Herholz, Perani et al. 1993). Dans la plus grande étude évaluant la performance diagnostique de la TEP-FDG auprès des patients avec troubles neurocognitifs (n=548), la TEP-FDG a correctement classifié 95 % des patients avec MA, 94 % des patients avec DFT, 92 % des patients avec DCL et 94 % des individus sains cognitivement (Mosconi, Tsui et al. 2008). Dans une grande étude multicentrique avec confirmation pathologique, Silverman et al. ont démontré une sensibilité de 94 % et une spécificité de 78 % de la TEP-FDG pour la MA (Silverman, Small et al. 2001). En ce qui concerne le diagnostic différentiel de la MA, certains outils d'analyse visuelle ou semi-quantitatifs aident à obtenir un diagnostic pathologique. Par exemple, les images statistiques des projections de surface stéréotactiques (3D-

SSP) aident à différencier la MA de la DFT (Foster, Heidebrink et al. 2007). Plus spécifiquement, la présence d'un hypométabolisme plus important dans les régions d'intérêt postérieures (gyrus cingulaire postérieur, cortex temporal et pariétal postérieur) que dans les régions antérieures (cortex temporal antérieur, gyrus cingulaire antérieur) suggère un diagnostic de MA, et l'inverse un diagnostic de DFT (Foster, Heidebrink et al. 2007). La présence d'un hypométabolisme occipital et pariétal postérieur avec préservation du gyrus cingulaire postérieur – un signe nommé le « cingulate island sign » – suggère un diagnostic de DCL (Lim, Katsifis et al. 2009, Graff-Radford, Murray et al. 2014). La distribution régionale d'hypométabolisme a également été étudiée dans une variété de troubles neurocognitifs atypiques comme les variantes d'APP (Matias-Guiu, Cabrera-Martin et al. 2015, Krishnan, Machulda et al. 2017), le syndrome corticobasal (Eckert, Barnes et al. 2005, Sha, Ghosh et al. 2015), l'atrophie corticale postérieure (Whitwell, Jack et al. 2007), la PSP (Zalewski, Botha et al. 2014), etc. Plusieurs auteurs ont suggéré des méthodes semi-automatisées pour classifier les sous-types de troubles neurocognitifs selon l'hypométabolisme régional à la TEP-FDG (Herholz, Salmon et al. 2002, Gray, Wolz et al. 2012). La TEP-FDG permet aussi de prédire la conversion d'un TCL à la MA (Mosconi, Perani et al. 2004, Drzezga, Grimmer et al. 2005, Cabral, Morgado et al. 2015, Arbizu, Festari et al. 2018). De multiples études ont démontré l'utilité de la TEP-FDG pour améliorer le diagnostic des troubles neurocognitifs atypiques. Dans une étude de 44 patients avec suivi longitudinal et confirmation pathologique du diagnostic définitif (Jagust et al. 2011), la TEP-FDG s'est montrée supérieure à l'examen clinique et similaire à une évaluation clinique quatre ans plus tard pour prédire la pathologie sous-jacente (Jagust, Reed et al. 2007). De multiples études ont démontré un nombre élevé de changements de diagnostic, et une augmentation de la certitude diagnostique des cliniciens lorsqu'une TEP-FDG est ajoutée à l'évaluation clinique standard de patients avec troubles cognitifs atypiques (Laforce, Buteau et al. 2010, Ossenkoppele, Prins et al. 2013, Bergeron, Beauregard et al. 2016).

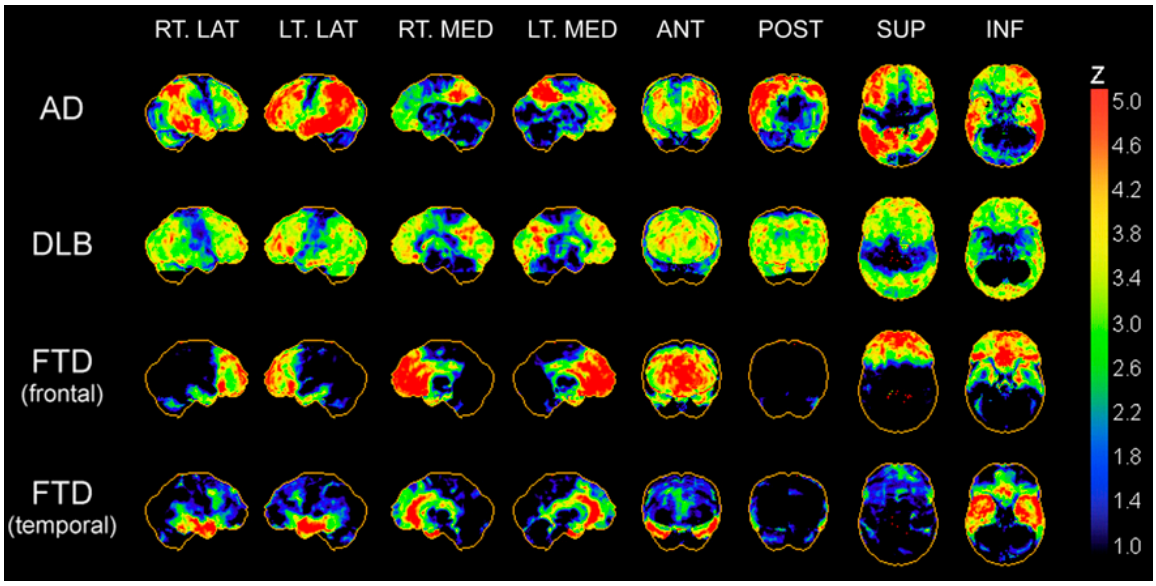


Figure 5. Hypométabolisme régional à la TEP-FDG dans les principaux troubles neurocognitifs. Tiré de Bohnen et al. (2012) (Bohnen, Djang et al. 2012).

DaTSCAN

Le DaTSCAN, c'est-à-dire un PET ou une SPECT cérébrale avec injection intraveineuse du traceur ^{123}iodine FP-CIT, permet de démontrer l'atteinte des voies dopaminergiques présynaptique typique à la maladie de Parkinson et ses variantes cliniques (Papathanasiou, Boutsiadis et al. 2012, Xie, Warnke et al. 2012). Le traceur ^{123}iodine FP-CIT (aussi appelé ioflupane) est un analogue de la cocaïne marqué à l'iode 123, qui fixe spécifiquement les transporteurs présynaptiques de la dopamine (DAT) du striatum. Une hypofixation du traceur dans le striatum par rapport aux sujets sains indique une atteinte dopaminergique présynaptique et suggère un diagnostic de la maladie de Parkinson ou de ses variantes (Papathanasiou, Boutsiadis et al. 2012). Le DAT-SCAN est utilisé principalement pour le diagnostic de la DCL, et son utilisation est incluse dans les critères diagnostics de la maladie (McKeith, Boeve et al. 2017). Une méta-analyse de 419 patients a démontré que le DaTSCAN possédait une sensibilité de 86 % et une spécificité de 93 % pour le diagnostic de la DLB (Papathanasiou, Boutsiadis et al. 2012).

TEP-amyloïde

En 2004, Klunk et collègues ont mis de l'avant le traceur « Pittsburgh Compound-B » (PiB), lequel traverse la barrière hématoencéphalique, qui se lie aux plaques amyloïdes corticales et peut être mesurée par la TEP (Klunk, Engler et al. 2004). Des études pathologiques subséquentes ont confirmé la correspondance entre le signal PiB détecté à la TEP et la charge de plaques amyloïdes à l'autopsie (Sojkova, Driscoll et al. 2011, Driscoll, Troncoso et al. 2012, Seo, Ayakta et al. 2017).

D'autres traceurs avec fluor radioactif ont vu le jour par la suite, notamment le [^{18}F]flutemetamol, [^{18}F]florbetapir et [^{18}F]florbetaben (Vandenberghe, Van Laere et al. 2010, Clark, Pontecorvo et al. 2012, Curtis, Gamez et al. 2015). Ces traceurs marqués au Fluor 18 ont une plus longue demi-vie que le traceur PiB (marqué au carbone 11), ce qui facilite leur utilisation clinique en diminuant la nécessité d'un cyclotron à proximité (Laforce, Soucy et al. 2018). Ces traceurs ont également démontré une excellente correspondance avec l'examen neuropathologique à l'autopsie, avec une sensibilité de 92 % [88-98 %], et une spécificité de 97 % [89-100 %] en moyenne (Clark, Pontecorvo et al. 2012, Driscoll, Troncoso et al. 2012, Murray, Lowe et al. 2015, Salloway, Gamez et al. 2017, Seo, Ayakta et al. 2017, Bergeron, Ossenkoppele et al. 2018). Ces résultats ont suscité un engouement majeur pour l'utilisation de la TEP amyloïde pour le diagnostic des patients avec troubles neurocognitifs, mais aussi pour le diagnostic précoce des maladies neurodégénératives dans leur phase asymptomatique (Laforce, Soucy et al. 2018). Toutefois, de multiples études ont démontré que la TEP indiquait une captation anormale des traceurs amyloïdes chez environ 20 % des individus cognitivement normaux, une proportion qui augmente avec l'âge et avec l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E (Jansen, Ossenkoppele et al. 2015) ; ce qui démontre que la présence d'amyloïde aux biomarqueurs n'est pas nécessairement synonyme de la MA, en particulier chez les patients asymptomatiques (Bergeron, Ossenkoppele et al. 2018). Les données obtenues en effectuant des TEP-amyloïde dans la population en général et chez des patients porteurs de mutations pathogéniques pour la MA (APP, préséniline) suggèrent que l'accumulation pathologique d'amyloïde β débute environ 15 à 20 ans avant le début des symptômes (Villemagne, Burnham et al. 2013, Fagan, Xiong et al. 2014, McDade, Wang et al. 2018, Jack, Wiste et al. 2019). Cette période de latence a été conceptualisée comme étant la phase prodromale de la maladie d'Alzheimer (Dubois, Feldman et al. 2010, Dubois 2018). Néanmoins, les données actuelles ne permettent pas de prédire avec certitude si un individu cognitivement normal avec une pathologie amyloïde détectée à la TEP va développer la MA dans le futur ni le délai avant l'apparition des symptômes si cela survient. En conséquence, le consensus d'experts internationaux sur l'utilisation de la TEP amyloïde déconseille fortement l'utilisation de la TEP amyloïde chez des individus cognitivement normaux, hormis dans le contexte d'un projet de recherche (Johnson, Minoshima et al. 2013). Ce consensus d'expert a élaboré des critères d'utilisation de la TEP amyloïde (« appropriate use criteria »), selon lesquels cet examen ne devrait être utilisé que chez des patients avec trouble neurocognitif objectif (mineur ou majeur) à présentation précoce (moins de 65 ans) ou avec un profil cognitif atypique dont l'évaluation clinique standard ne permet pas de diagnostiquer l'étiologie du trouble neurocognitif (Johnson, Minoshima et al. 2013). D'autres contre-indications à la TEP amyloïde incluent la présence d'un phénotype clinique typique de la MA, de la présence d'une forte histoire familiale en l'absence de trouble neurocognitif objectivable, ou pour des raisons non médicales (assurances, employabilité). Plusieurs études ont démontré l'impact diagnostique de la TEP amyloïde pour le diagnostic de troubles neurocognitifs atypiques en

clinique de recherche de la mémoire (Ossenkoppele, Prins et al. 2013, Bensaidane, Beauregard et al. 2016, Barthel and Sabri 2017, Brendel, Schnabel et al. 2017, Ganz, Tawah et al. 2017, Zwan, Bouwman et al. 2017, de Wilde, van der Flier et al. 2018, Fantoni, Chalkidou et al. 2018, Kim, Rosenberg et al. 2018, Shea, Barker et al. 2018, Leuzy, Savitcheva et al. 2019, Spallazzi, Barocco et al. 2019, Trivino-Ibanez, Sanchez-Vano et al. 2019, Lopes Alves, Collij et al. 2020). Ces études démontrent que la TEP amyloïde permet aux cliniciens d'augmenter la certitude de son diagnostic principal et peut entraîner un changement de diagnostic et du plan de traitement chez une proportion importante des patients. Dans une large étude multicentrique nommée « Imaging Dementia—Evidence for Amyloid Scanning » (IDEAS), le D^{r} Rabinovici et al. ont étudié 11 409 patients provenant de 343 cliniques de la mémoire États-Unis chez qui une TEP amyloïde a été effectuée pour clarifier le diagnostic biologique d'un trouble neurocognitif (Rabinovici, Gatsonis et al. 2019). La TEP amyloïde s'est révélée positive chez 55 % des patients avec trouble neurocognitif mineur et 70 % des patients avec trouble neurocognitif majeur (âge médian : 75 ans). La TEP amyloïde a permis un changement de diagnostic chez 36 % des patients (d'un trouble neurocognitif Alzheimer à non-Alzheimer chez 25 % des cas, et d'un trouble neurocognitif non-Alzheimer à Alzheimer dans 11 % des cas) et un changement du plan de traitement (pharmacologique ou non pharmacologique, tel que la référence à des groupes de soutien ou la planification du futur en fonction du pronostic) chez 61 % des patients (Rabinovici, Gatsonis et al. 2019).

TEP-TAU

Quoique l'imagerie amyloïde ait révolutionné le diagnostic biologique de la MA, elle est limitée par la faible correspondance entre la distribution régionale de la pathologie amyloïde et le phénotype clinique, ainsi que la présence de pathologie amyloïde chez une proportion importante d'individus cognitivement normaux (Laforce, Soucy et al. 2018). Dans ce contexte, plusieurs équipes ont développé différent traceurs TEP permettant de mesurer la distribution de la pathologie Tau *in vivo*, notamment le ^{11}C-PBB3 (Maruyama, Shimada et al. 2013), le ^{18}F-AV-1451 (Chien, Bahri et al. 2013), le ^{18}F-THK523 (Fodero-Tavoletti, Okamura et al. 2011), le ^{18}F-THK5105 (Okamura, Furumoto et al. 2014) et le ^{18}F-THK5351 (Harada, Okamura et al. 2016). Ces traceurs ont tous démontré une bonne correspondance avec la pathologie Tau à l'autopsie chez des patients avec la MA ainsi que d'autres tauopathies telles que la DFT, la DCB, la PSP, et l'encéphalopathie chronique traumatique (Josephs, Whitwell et al. 2016, Lowe, Curran et al. 2016, Stern, Adler et al. 2019, Tsai, Bejanin et al. 2019). Le traceur se lie également aux plexus choroïdes, un signal qui est généralement corrigé manuellement, car considéré comme « off-target », mais qui pourrait également refléter le rôle des plexus choroïdes dans l'élimination des protéines toxiques du LCR, incluant la protéine Tau (Ikonomovic, Abrahamson et al. 2016, Tadayon, Pascual-Leone et al. 2020). Dans la MA, la distribution régionale de la pathologie correspond à la classification de Braak et Braak pour les stades de progression de la pathologie Tau (Lowe, Curran et al. 2016, Scholl,

Lockhart et al. 2016, Schwarz, Yu et al. 2016) et avec l'atrophie régionale pour les formes atypiques de la MA (Ossenkoppele, Schonhaut et al. 2016, Ossenkoppele, Lyoo et al. 2020). De façon intéressante, la topographie et intensité du signal à la TEP-Tau permettent de prédire la vitesse de l'atrophie subséquente chez des patients avec MA, et de façon indépendante de l'atrophie initiale (La Joie, Visani et al. 2020). Ceci suggère que la mesure de l'accumulation de la pathologie Tau précède la survenue d'atrophie dans la MA, ce qui concorde avec les modèles pathophysiologiques de la maladie selon lesquels la progression de la maladie s'explique par la propagation transneuronale de pathologie Tau à travers des régions cérébrales fonctionnellement connectées (Mudher, Colin et al. 2017, Ossenkoppele, Iaccarino et al. 2019, Franzmeier, Neitzel et al. 2020). Sur le plan diagnostic, deux études ont permis de démontrer que l'analyse de la distribution régionale de la pathologie Tau à la TEP permet de différencier la MA des troubles neurocognitifs non-Alzheimer, chez 719 et 613 patients respectivement (Ossenkoppele, Rabinovici et al. 2018, Leuzy, Smith et al. 2020). La TEP Tau représente aussi un outil diagnostique potentiel pour détecter l'encéphalopathie chronique traumatique chez des individus ayant subi des traumatismes crâniens répétés (Stern, Adler et al. 2019, Mantyh, Spina et al. 2020).

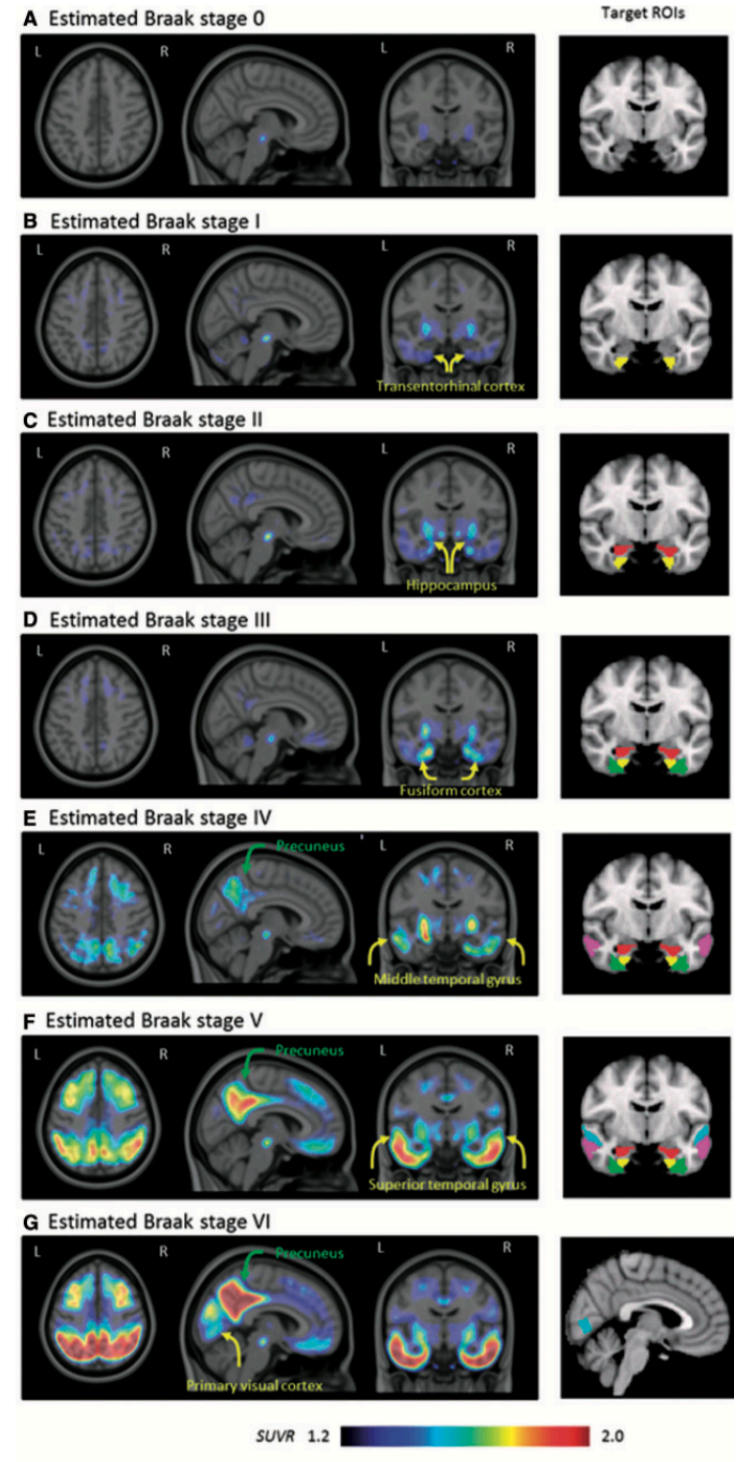


Figure 6. Correspondance entre la distribution régionale de la pathologie Tau à la TEP et au stade Braak à l'autopsie. Tiré de Schwarz et al. (2016) (Schwarz, Yu et al. 2016)

PONCTION LOMBAIRE ET ANALYSE DU LCR

La ponction lombaire (PL) constitue un geste diagnostique visant à prélever du liquide céphalorachidien (LCR) au sein du canal spinal lombaire afin d'analyser son contenu, offrant une fenêtre sur la biochimie du système nerveux central. Le décompte cellulaire, la biochimie et la recherche de différents micro-organismes (culture bactérienne, panels viraux, recherche de mycobactéries, etc.) permettent de diagnostiquer une grande variété de pathologies infectieuses, inflammatoires et auto-immunitaires du système nerveux central (Roos 2003). À partir du début des années 1990, plusieurs chercheurs ont suggéré qu'il était possible de mesurer au sein du LCR une grande variété de protéines impliquées dans la pathophysiologie de la MA, notamment les protéines amyloïdes (Aβ-42) (Farlow, Ghetti et al. 1992, Seubert, Vigo-Pelfrey et al. 1992, Van Nostrand, Wagner et al. 1992) et Tau (Tau total, Tau phosphorylé) (Blennow, Wallin et al. 1995, Vigo-Pelfrey, Seubert et al. 1995, Blennow and Hampel 2003, Sunderland, Linker et al. 2003, Tapiola, Alafuzoff et al. 2009, La Joie, Visani et al. 2020). En effet, il est désormais bien documenté qu'une diminution de la protéine Aβ-42 dans le LCR reflète une agrégation de cette protéine en plaques amyloïdes corticales, et qu'une augmentation du niveau de protéine Tau totale et phosphorylée reflète la neurodégénérescence causée par les agrégats neurofibrillaires de protéine Tau (Farlow, Ghetti et al. 1992, Blennow and Hampel 2003, Blennow, Hampel et al. 2010). Quoique la variabilité dans les techniques de prélèvement, la conservation et l'analyse ait retardé son utilisation clinique pour le diagnostic des troubles neurocognitifs (Schoonenboom, Mulder et al. 2005, Verwey, van der Flier et al. 2009, Bjerke, Portelius et al. 2010, Mattsson, Andreasson et al. 2013), la PL et l'analyse des LCR sont désormais largement utilisées dans plusieurs cliniques de recherche de la mémoire à travers le monde, en particulier en Europe (Gabelle, Dumurgier et al. 2013, Duits, Martinez-Lage et al. 2016, Miller, Balasa et al. 2017, Mo, Stromswold et al. 2017). Différentes initiatives multicentriques ont permis de standardiser certains aspects du prélèvement, du traitement et de l'analyse des échantillons de LCR et faciliter leur interprétation clinique (Teunissen, Petzold et al. 2009, Teunissen, Otto et al. 2018, Tijms, Willemse et al. 2018). L'analyse des protéines amyloïde et Tau dans le LCR corrèle fortement avec la mesure de ces protéines à l'aide de traceur TEP (Leuzy, Chiotis et al. 2016, Palmqvist, Mattsson et al. 2016, Janelidze, Pannee et al. 2017) et avec la neuropathologie à l'autopsie (Buerger, Ewers et al. 2006, Fink, Linskens et al. 2020). De façon analogue à la TEP-amyloïde, l'utilisation clinique de l'analyse du LCR a été démontrée comme déterminant pour l'atteinte d'un diagnostic biologique chez des patients avec troubles neurocognitifs atypiques (Mouton-Liger, Wallon et al. 2014, Blennow, Dubois et al. 2015, Duits, Prins et al. 2015, de Wilde, van der Flier et al. 2018). L'analyse de LCR procure l'avantage, en comparaison à la TEP, de mesurer les protéines amyloïdes et Tau de façon concomitante avec le même examen, ce qui permet une compréhension plus raffinée de la biologie de la maladie (Welge, Fiege et al. 2009). Néanmoins, à l'inverse, la PL ne permet pas d'évaluer la distribution régionale de la pathologie, notamment la pathologie Tau. Dans le cas de patients chez

qui l'interprétation de la TEP-amyloïde ou du LCR est incertaine (p. ex., avec des valeurs quantitatives près des valeurs seuils et un profil clinique atypique), les deux examens sont parfois effectués de façon concomitante (Reimand, Groot et al. 2020). Un des avantages de l'analyse du LCR est qu'il permet de mesurer une grande quantité de protéines distinctes. Par exemple, certains auteurs suggèrent que la mesure et le ratio des peptides Aβ42/Aβ40 et Aβ42/Aβ38 permettent un meilleur reflet de la pathophysiologie de la MA que la seule mesure du peptide Aβ42 (Janelidze, Zetterberg et al. 2016). De plus, la mesure de plusieurs marqueurs de synucléinopathie (alpha synuclein), neurodégénération (neurofilament, NSE, VLP-1, neurogranin, HFABP) et activation gliale (YKL-40, MCP-1, GFAP) promettent de raffiner le diagnostic biologique des troubles neurocognitifs Alzheimer et non-Alzheimer (Mattsson, Insel et al. 2016, Olsson, Lautner et al. 2016, Teunissen and Parnetti 2016, Alcolea, Vilaplana et al. 2017, Antonell, Tort-Merino et al. 2020, Diaz-Lucena, Escaramis et al. 2020). Quoique la PL constitue un prélèvement relativement invasif, une étude multicentrique auprès de 3868 patients provenant de 23 cliniques de mémoire européennes a montré un faible taux de complication, avec 17 % de douleur lombaire, 19 % de céphalées (résolutives en moins de 4 jours chez 78 % des patients) ; seulement 0,7 % des patients ont nécessité une hospitalisation, 0,3 % ont nécessité un « blood patch » pour fuite de LCR et aucun patient n'a présenté d'infections du système nerveux central (Duits, Martinez-Lage et al. 2016).

BIOMARQUEURS SANGUINS

Quoique l'analyse de LCR et les différents traceurs TEP constitue d'excellents biomarqueurs de la pathologie amyloïde et Tau *in vivo* dans un contexte de clinique de recherche de troisième ligne, des outils de dépistage moins invasifs et coûteux sont requis pour améliorer le dépistage précoce de la MA au sein de la population en général. Les différents marqueurs non invasifs identifiés jusqu'à maintenant ont montré des propriétés diagnostiques (sensibilité, spécificité) insuffisantes pour une utilisation clinique (Blennow, Hampel et al. 2010, Keshavan, Heslegrave et al. 2017, Ashton, Hye et al. 2020, Park, Han et al. 2020). La difficulté d'identifier des biomarqueurs sanguins performants relève de la faible concentration sanguine des protéines issues du système nerveux central, dû au filtre que représente la barrière hématoencéphalique (Keshavan, Heslegrave et al. 2017). Néanmoins, l'utilisation de tests d'analyse à haute performance a récemment révélé des résultats prometteurs. Par exemple, une étude récente a démontré que la mesure des peptides $A\beta_{1\text{-}42}$, $A\beta_{1\text{-}40}$, $APP_{669–711}$ avec des méthodes d'immunoprécipitation et spectroscopie de masse (enzyme-linked immunosorbent assay) permet une bonne correspondance avec le statut amyloïde à la TEP, avec une sensibilité de 97 % et une spécificité de 81 % (Nakamura, Kaneko et al. 2018). Ces résultats ont été reproduits dans des études subséquentes avec une correspondance similaire avec les biomarqueurs plus invasifs (TEP, LCR) (Palmqvist, Janelidze et al. 2019, Schindler, Bollinger et al. 2019). La mesure sérique de la protéine Tau phosphorylée au résidu 181 (pTau181) représente également un biomarqueur prometteur, démontrant une bonne correspondance avec les mesures de neurodégénération comme le TEP-Tau et la mesure du pTau181 dans le LCR, un

reflet de la sévérité de l'atrophie à l'imagerie ou du stade Braak à l'autopsie, une certaine valeur prédictive de la vitesse du déclin cognitif subséquent et une correspondance avec le diagnostic clinique de MA et DFT (Janelidze, Mattsson et al. 2020, Karikari, Pascoal et al. 2020, Thijssen, La Joie et al. 2020). Finalement, la mesure sérique du neurofilament léger (« neurofilament light » ; NFL) par test ultrasensible montre une bonne correspondance avec le NFL du LCR, ainsi que de différentes mesures de neurodégénération (atrophie hippocampale à l'IRM, hypométabolisme à la TEP-FDG, TEP-Tau) et de déclin cognitif (Mattsson, Andreasson et al. 2017, Benedet, Ashton et al. 2019, Mattsson, Cullen et al. 2019). Chez des individus avec une MA génétique en phase présymptomatique, la mesure sérique du neurofilament augmente plusieurs années avant le début des symptômes, et cette augmentation dans le temps corrèle avec la vitesse de l'atrophie à l'IRM (Preische, Schultz et al. 2019). Plusieurs autres marqueurs sanguins indirects de neurodégénération sont également en développement (Ashton, Hye et al. 2020). En somme, les biomarqueurs sanguins représentent un outil prometteur pour identifier les patients asymptomatiques ou minimalement symptomatiques à plus haut risque de conversion vers une maladie neurodégénérative, chez qui un biomarqueur plus fiable (LCR, TEP) pourra être effectué à un stade précoce, de sorte à amorcer un traitement modificateur de la pathologie sous-jacente.

TESTS GÉNÉTIQUES

La MA constitue une maladie hétérogène avec un bagage génétique extrêmement complexe. Il est bien connu que trois mutations, dans le gène de l'APP et de la préséniline 1 et 2 (PSEN1, PSEN2) respectivement, causent un syndrome de la MA à transmission autosomique dominante et à pénétrance presque complète (Goate, Chartier-Harlin et al. 1991, Alzheimer's Disease Collaborative 1995, Campion, Flaman et al. 1995, Borchelt, Thinakaran et al. 1996). Ces formes génétiques autosomiques dominantes représentent moins de 5 % des cas de MA et surviennent à un âge précoce par rapport à la MA sporadique (généralement à moins de 65 ans) (Tanzi 2012). La recherche de ces mutations est recommandée chez des patients avec une MA en jeune âge (<65 ans) ainsi qu'une forte histoire familiale de MA en jeune âge (Goldman, Hahn et al. 2011, Goldman, Hahn et al. 2019). Chez les patients avec une mutation APP, PSEN1 ou PSEN2 avérée, la recherche de cette mutation auprès des proches du premier degré peut être effectuée, mais nécessite un encadrement par une équipe multidisciplinaire pour une gestion adéquate des bouleversements psychologiques associés à un résultat positif (Goldman, Hahn et al. 2011, Goldman, Hahn et al. 2019). Les individus chez qui une mutation est détectée à un stade asymptomatique peuvent s'inscrire à différents essais cliniques visant à prévenir l'accumulation des protéines toxiques (amyloïde, Tau) dans la phase présymptomatique de la maladie (Bateman, Benzinger et al. 2017). Dans la forme dite sporadique de la maladie, représentant plus de 95 % des cas de MA, une tendance familiale est fréquemment observée (Wingo, Lah et al. 2012, Villeneuve, Vogel et al. 2018). Cette tendance familiale s'explique par la présence de multiples variantes génétiques qui, sans causer la MA de façon certaine comme les gènes de MA

autosomique dominante, augmentent le risque de développer la maladie en association avec les facteurs de risque environnementaux (Tanzi 2012). Le principal gène de cette catégorie est l'apolipoprotéine E, dont l'allèle E4 confère un risque augmenté de développer la MA ; le risque à vie de développer la MA étant estimé de 20 à 30 % avec un allèle E4 (hétérozygote) et de 50 % avec deux allèles E4 (homozygote), comparativement à un risque d'environ de 10 à 14 % à vie dans la population en général (Corder, Saunders et al. 1993, Genin, Hannequin et al. 2011) ; et dont l'allèle E2 confère une protection relative face à la MA (Corder, Saunders et al. 1994). Malgré qu'elle puisse permettre d'identifier les individus les plus à risque de développer la MA, les différentes associations professionnelles ont tous déconseillé de tester l'apolipoprotéine E à des fins cliniques tant qu'aucune thérapie ne permettra pas de renverser la cascade pathophysiologique de la MA (1995, Green, Roberts et al. 2009, Goldman, Hahn et al. 2011, Bocchetta, Mega et al. 2016, Goldman, Hahn et al. 2019). Les études génétiques de type GWAS (« genome-wide association study ») ont permis d'identifier plus de 20 gènes supplémentaires procurant un risque augmenté de développer la MA (figure 7) (Seshadri, Fitzpatrick et al. 2010, Li 2019). Plusieurs de ces allèles sont fréquents au sein de la population et leur combinaison détermine le terrain de prédisposition génétique à la MA, qui influence la façon avec laquelle différents facteurs environnementaux peuvent déclencher la cascade pathophysiologique de la MA (Li 2019).

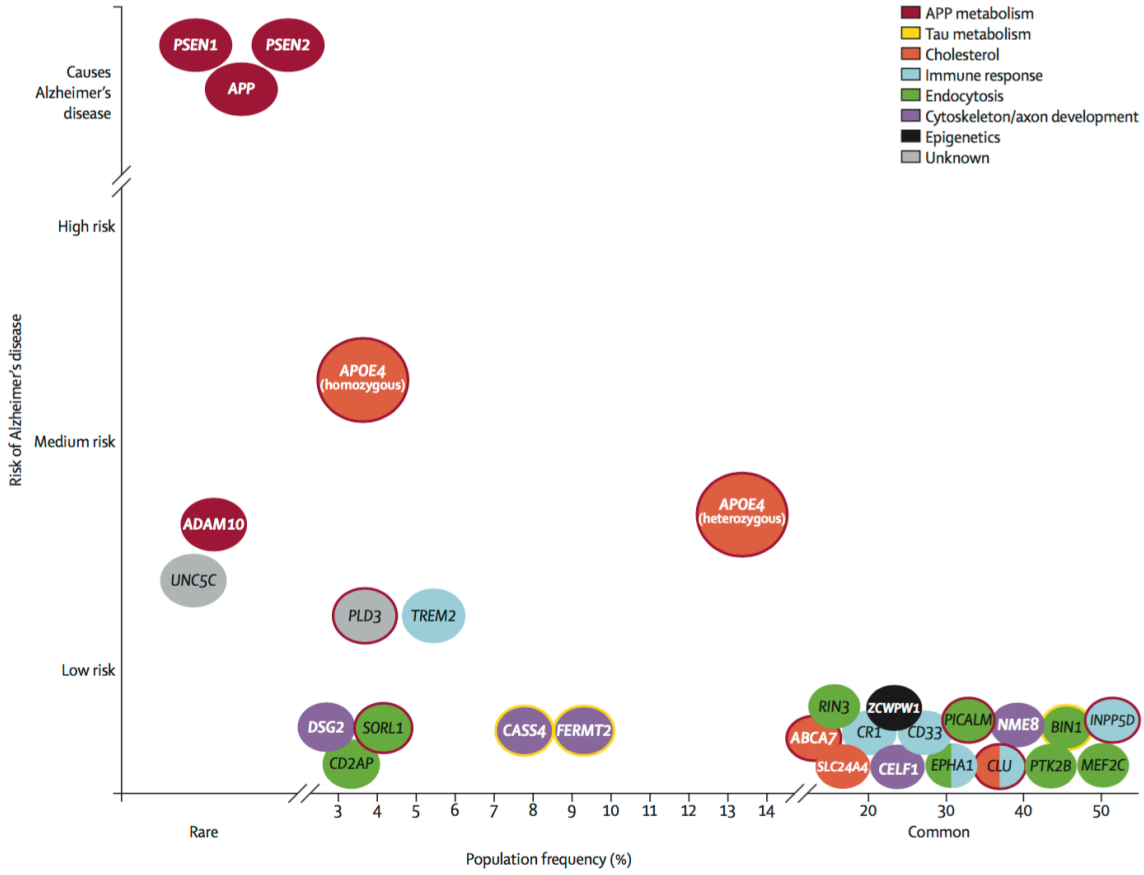


Figure 7. Schéma résumé des différents gènes associés à la MA selon leur fréquence dans la population générale, la force d'association causale avec la MA et la voie métabolique sous-jacente. Tiré de Scheltens et al. (20160 (Scheltens, Blennow et al. 2016).

La DFT constitue également une maladie à forte transmission familiale. En effet, on identifie un gène pathogénique causal chez environ le tiers des patients diagnostiqués avec une DFT (Olszewska, Lonergan et al. 2016, Sirkis, Geier et al. 2019). Les trois principaux gènes, MAPT, GRN et C9orf72, représentent la majorité des cas de DFT familiale. Certains patients avec une DFT familiale présentent des gènes plus rares tels que VPC, CHMP2B, TARDP, FUS, ITM2B, TBK1 and TBP ; il est rare qu'aucun gène ne soit identifié malgré une DFT avec histoire familiale fortement positive (Sirkis, Geier et al. 2019). Lorsqu'une mutation causale est détectée chez un patient diagnostiqué avec une DFT, un counseling génétique peut être proposé à ses proches de premier degré, de façon analogue au counseling pour la MA génétique (Sellami, Saracino et al. 2020). Selon l'âge de présentation et le phénotype clinique du trouble neurocognitif, différents tests cognitifs peuvent mettre en évidence des maladies neurodégénératives plus rares comme la maladie de Huntington (CAG expansion, gène HTT), la maladie de Niemann-Pick type C (NPC1,

NPC2), la maladie de Parkinson génétique (LRRK2, SNCA, VPS35, GBA), les maladies à prions d'origine familiale, et autres maladies neurologiques rares (Roberts, Patterson et al. 2020).

Autopsie

Malgré le perfectionnement des différents biomarqueurs de changements pathologiques associés à la MA, le diagnostic définitif de la MA et des maladies associées ne peut être posé qu'à l'autopsie ou avec l'identification d'un variant génétique pathogène (McKhann, Knopman et al. 2011). L'autopsie du cerveau s'effectue de façon standardisée pour la mesure de pathologies associées à la MA, par l'utilisation de l'échelle de Thal pour la description des plaques amyloïdes (Thal, Rub et al. 2002), de l'échelle de Braak pour la description des agrégats neurofibrillaires de protéine Tau (Braak and Braak 1991) et l'échelle CERAD pour la description des plaques neuritiques (Mirra, Heyman et al. 1991). En utilisant le guide de pratique du National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) pour l'évaluation neuropathologique de la MA, ces trois échelles semi-quantitatives sont combinées pour poser un diagnostic définitif de MA (Hyman, Phelps et al. 2012). D'autres pathologies sont également recherchées telles que le TDP-43 (Josephs, Murray et al. 2014, Josephs, Murray et al. 2016), l'angiopathie amyloïde, l'alpha-synucléine (Irwin, White et al. 2012) et la pathologie vasculaire cérébrale. L'autopsie n'est pas pratiquée de routine auprès des patients atteints de troubles neurocognitifs. Néanmoins, plusieurs cliniciens y ont recours pour clarifier les changements pathologiques sous-jacents à un syndrome neurocognitif complexe pour lequel un diagnostic étiologique n'a pas pu être précisé durant la vie. Le diagnostic pathologique demeure également l'étalon d'or pour la validation de biomarqueurs *in vivo* de différentes pathologies cérébrales.

Options thérapeutiques

Quoique le travail doctoral vise en premier lieu à améliorer le diagnostic des troubles neurocognitifs atypiques et non leur traitement, l'évaluation de l'indication clinique de différents biomarqueurs et leur rapport coût-bénéfice sur un plan sociétal dépendent de façon cruciale de l'émergence de thérapies permettant de ralentir la progression de la maladie ou freiner la cascade pathophysiologique de la MA et des maladies associées. Nous passerons donc en revue les différentes options thérapeutiques actuelles et les thérapies prometteuses pour les troubles neurocognitifs.

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Suite à l'identification du déficit cholinergique comme médiateur important des troubles neurocognitifs chez les patients atteints de la MA (Bartus, Dean et al. 1982), différentes médications ont fait l'objet d'essais cliniques pour tenter de rétablir la transmission cholinergique chez les patients atteints de la MA. La première molécule à démontrer un bénéfice clinique significatif pour la MA dans les études de phase III fut la tacrine, un inhibiteur de

l'acétylcholinestérase visant à augmenter la transmission cholinergique en inhibant la dégradation de l'acétylcholine (Farlow, Gracon et al. 1992). Suite à cet essai clinique fructueux, d'autres médicaments de la même classe pharmacologique furent également approuvés, notamment le Donépézil (Rogers and Friedhoff 1996, Rogers and Friedhoff 1998), la Rivastigmine (Rosler, Anand et al. 1999) et la Galantamine (Tariot, Solomon et al. 2000). Ces inhibiteurs ont démontré leur efficacité pour améliorer l'état cognitif de patients avec une MA de légère à modérée, et potentiellement altérer l'histoire naturelle de la maladie en ralentissant le déclin cognitif (Lopez, Becker et al. 2002). Cette classe de médication peut causer des effets secondaires de nature pro-cholinergique (bradycardie, nausées, diarrhées, crampes musculaires, etc.) et est contre-indiquée chez les patients avec différents types de bloc de conduction cardiaque et bradycardie (Gauthier 2001). Elle peut aussi causer une détérioration des troubles comportementaux pour certains troubles neurocognitifs non-Alzheimer comme la DFT (Mendez, Shapira et al. 2007), ce qui ajoute à l'importance clinique d'obtenir un diagnostic étiologique précis. Il est important de noter que la classe des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase constitue un traitement symptomatique qui augmente les niveaux de neurotransmetteur, mais qui n'affecte pas la cascade pathologique sous-jacente à la MA ; ainsi, elle n'altère pas la progression de la pathologie cérébrale et le déclin cognitif éventuel jusqu'au stade terminal de la maladie (Birks 2006).

Mémantine

Suite à la découverte de la nature neurotoxique de neurotransmission glutamatergique excessive, plusieurs chercheurs se sont penchés sur la réduction de la transmission glutamatergique comme avenue thérapeutique potentielle pour la MA (Danysz, Parsons et al. 2000). La mémantine, un inhibiteur du récepteur à glutamate N-methyl-D-aspartate (NMDA), s'est montrée efficace dans le cas de la MA de modérée à sévère, avec un effet cliniquement modeste, mais statistiquement significatif sur la cognition, le comportement et l'autonomie fonctionnelle (Reisberg, Doody et al. 2003, Tariot, Farlow et al. 2004, Reisberg, Doody et al. 2006). La mémantine a aussi montré certains bénéfices chez des patients atteints de DFT (Kishi, Matsunaga et al. 2015). Néanmoins, de façon analogue aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, la mémantine n'affecte pas la cascade pathologique sous-jacente à la MA ; elle n'altère pas la progression de la pathologie cérébrale et le déclin cognitif éventuel jusqu'au stade terminal de la maladie.

Antipsychotiques

La MA, particulièrement dans ses stades de modérés à sévère, est associée à une variété de symptômes neuropsychiatriques incluant les hallucinations, les délires, l'errance, l'agitation, l'agressivité, etc. (Poulin, Bergeron et al. 2017, Okabe, Nagata et al. 2020). Les antipsychotiques typiques et atypiques sont parfois prescrits pour pallier certains symptômes neuropsychiatriques. Néanmoins, plusieurs études ont démontré que les antipsychotiques sont associés à une accélération du déclin cognitif dans la MA (Ballard and Waite 2006, Schneider, Tariot et al. 2006,

Vigen, Mack et al. 2011), et ne sont ainsi généralement utilisés que de façon palliative dans les phases avancées de la maladie.

THÉRAPIES ANTI-AMYLOÏDES

Depuis l'identification des gènes causant la MA génétique (APP, PSEN1, PSEN1) qui régulent tous l'homéostasie des peptides amyloïdes, l'hypothèse de la cascade amyloïde occupe une place centrale dans notre compréhension de la maladie et nos espoirs d'un traitement modifiant le cours de la maladie (Hardy and Higgins 1992, Jack, Knopman et al. 2010, Panza, Lozupone et al. 2019). La première stratégie thérapeutique pour renverser la cascade amyloïde fut l'immunisation active qui vise à administrer des antigènes d'amyloïde β afin d'amorcer une réponse immunologique contre ce peptide (Panza, Lozupone et al. 2019). L'AN1792, le premier vaccin de cette catégorie, n'a démontré aucun bénéfice clinique et ses essais cliniques ont dû être interrompus en raison d'une suractivation immunitaire chez certains patients, causant une méningo-encéphalite auto-immune (Gilman, Koller et al. 2005, Holmes, Boche et al. 2008). D'autres thérapies d'immunisation active contre l'amyloïde β, comme le vanutide et le CAD106, ont montré un meilleur profil de sécurité, mais n'ont pas démontré d'effet significatif sur le déclin cognitif (Winblad, Andreasen et al. 2012, Pasquier, Sadowsky et al. 2016). En raison des craintes concernant la sécurité de l'immunisation active, la thérapie d'immunisation passive, c'est-à-dire l'injection d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux anti-amyloïdes β, s'est activement poursuivie (Panza, Lozupone et al. 2019). Quoique l'ensemble des représentants de cette catégorie aient démontré une réduction de la pathologie amyloïde à la TEP, aucun n'a démontré d'effet significatif sur le déclin cognitif des patients atteints de MA ; incluant le Ponezumab (Landen, Cohen et al. 2017), Bapineuzumab (Salloway, Sperling et al. 2014), Solanezumab (Doody, Thomas et al. 2014, Honig, Vellas et al. 2018), Crenezumab (Cummings, Cohen et al. 2018), Gantenerumab (Ostrowitzki, Lasser et al. 2017), et Aducanumab (Selkoe 2019). De plus, ces traitements sont susceptibles de déclencher des microhémorragies et atteintes de la substance blanche, dénommées ARIA (« amyloid-related imaging abnormalities »), possiblement en lien avec l'atteinte de l'amyloïde intravasculaire (angiopathie amyloïde) des petits vaisseaux du cerveau (Loureiro, Pais et al. 2020). Parallèlement, d'autres cibles de la cascade amyloïde ont fait l'objet d'investigations et d'essais cliniques, notamment l'enzyme γ-Secretase – dont les inhibiteurs Tarenflurbil (Green, Schneider et al. 2009), Begacestat (Kirk 2010), Semagacestat (Doody, Raman et al. 2013), Avagacestat (Coric, Salloway et al. 2015) n'ont pas démontré de changement significatif du déclin cognitif dans les essais cliniques – et l'enzyme β-Secretase, dont les inhibiteurs dits BACE (« β-site amyloid precursor protein cleaving enzymes ») incluant le Verubecestat (Egan, Kost et al. 2018, Egan, Kost et al. 2019), Atabecestat (Henley, Raghavan et al. 2019), Lanabecestat (Wessels, Tariot et al. 2019) et Umibecestat ont causé un déclin cognitif accéléré par rapport au placebo dans les essais cliniques. Finalement, des inhibiteurs de l'agrégation de l'amyloïde β, incluant le Tramiprosate (Aisen,

Gauthier et al. 2011), le Scyllo-inositol (Salloway, Sperling et al. 2011) et le PBT2 (Villemagne, Rowe et al. 2017) n'ont pas démontré d'effet significatif sur le déclin cognitif.

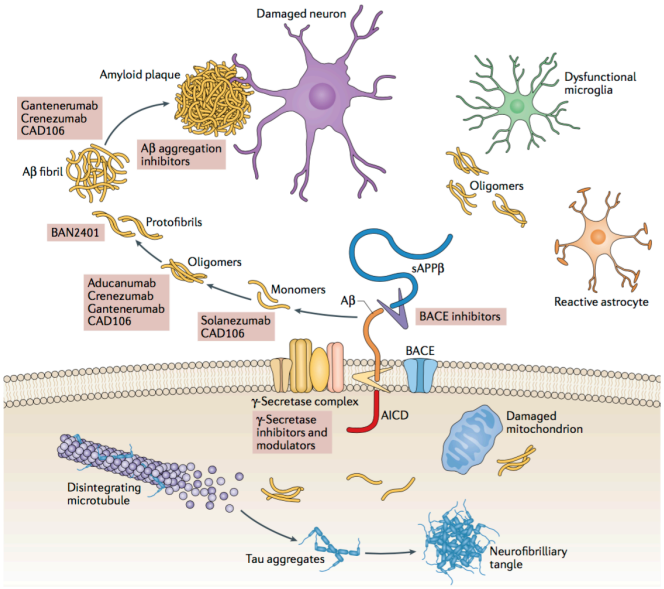


Figure 8. Résumé des différents traitements pharmacologiques visant la voie amyloïde et leur cible moléculaire. Tiré de Panza et al. (2019) (Panza, Lozupone et al. 2019).

Plusieurs chercheurs et analystes ont attribué les échecs initiaux des thérapies anti-amyloïdes à leur utilisation dans des phases trop avancées de la maladie, alors que l'amyloïde avait déjà atteint un plateau et déclenché d'autres mécanismes pathologiques (neuroinflammation, propagation transneuronale de la pathologie Tau), plaçant ainsi leur espoir dans les essais cliniques dans la phase présymptomatique de la maladie (Sperling, Jack et al. 2011, Mullard 2012, Cummings, Morstorf et al. 2014). Néanmoins, les essais cliniques de différentes thérapies anti-amyloïdes dans la phase présymptomatique notamment chez des individus avec une mutation causant l'Alzheimer génétique (par le biais des études du Dominantly Inherited Alzheimer Network [DIAN]) ont tous échoué jusqu'à maintenant (Coric, Salloway et al. 2015, Reiman, Langbaum et al. 2016, Ostrowitzki, Lasser et al. 2017, Tariot, Lopera et al. 2018, Egan, Kost et al. 2019). Des résultats importants d'études en cours sur différentes thérapies anti-amyloïdes chez des individus asymptomatiques avec une pathologie amyloïde démontrée à la TEP sont à venir – notamment l'étude A4, l'étude European Prevention of Alzheimer Dementia et l'Alzheimer's Prevention Initiative (Reiman, Langbaum et al. 2016, Insel, Donohue et al. 2020, Vermunt, Muniz-Terrera et al. 2020). De plus l'industrie se penche de plus en plus sur des thérapies combinées s'attaquant également à la pathologie Tau et à la neuro-inflammation (Cummings, Tong et al. 2019).

THÉRAPIES ANTI-TAU

L'agrégation et la propagation de la pathologie Tau représentent une cible thérapeutique prometteuse faisant l'objet de plusieurs essais cliniques pour la MA et d'autres tauopathies telles que la DFT, PSP et DCB (Congdon and Sigurdsson 2018). Plusieurs petites molécules furent développées pour inhiber des enzymes impliquées dans la phosphorylation de la protéine Tau, notamment la protéine phosphatase 2A (PP2A : Mémantine, le sélénate de sodium) et la Glycogen Synthase Kinase 3β (GSK3β : Tideglusib, chlorure de lithium) (Malpas, Vivash et al. 2016) ; pour inhiber l'agrégation de la protéine Tau telles que le LMTX (dérivé du bleu de méthylène, aussi appelé TRx0237) (Gauthier, Feldman et al. 2016) et le curcumin (Hamaguchi, Ono et al. 2010) ; pour stabiliser les microtubules tels que le Davunetide, l'Abeotaxane (Boxer, Lang et al. 2014, Tsai, Miller et al. 2019) ; tous avec des résultats cliniques décevants (Congdon and Sigurdsson 2018). La thérapie par immunisation active ou passive contre la protéine Tau fait aussi l'objet de multiples essais cliniques (Albert, Mairet-Coello et al. 2019, Bittar, Bhatt et al. 2020). Malgré l'enthousiasme envers ces nouvelles molécules, aucune n'a démontré un réel potentiel pour renverser la cascade pathophysiologique de la MA jusqu'à ce jour.

AUTRES AVENUES THÉRAPEUTIQUES

Parallèlement à l'étude de molécules s'attaquant aux protéines amyloïdes et Tau, différents traitements visant la neuro-inflammation ont également fait l'objet d'essais cliniques, notamment le Naproxen, la Minocycline et d'autres thérapies anti-inflammatoires (Aisen, Schafer et al. 2003, Howard, Zubko et al. 2019, Jordan, Quinn et al. 2020). Les voies métaboliques du cholestérol ont aussi été étudiées (Sano, Bell et al. 2011, Turner, Thomas et al. 2015). Les essais cliniques de ces molécules ont tous montré des résultats décevants concernant le déclin cognitif. Finalement, les interventions non pharmacologiques comme la promotion de l'activité physique et les changements nutritionnels ont montré des résultats intéressants pour la prévention de la MA, mais ne renversent pas la cascade pathophysiologique une fois amorcée (Lautenschlager, Cox et al. 2008, Daviglus, Plassman et al. 2011, Sink, Espeland et al. 2015).

ACCOMPAGNEMENT ET PLANIFICATION POUR LE FUTUR

L'absence de thérapies modifiant le cours de la maladie constitue l'un des principaux arguments contre l'utilisation de technologies diagnostiques coûteuses pour le diagnostic précoce des maladies neurodégénératives. En effet, la valeur coût-bénéfice de ces outils diagnostiques serait décuplée si le fait de diagnostiquer la maladie à un stade précoce permettait d'en freiner la progression avant l'apparition de la neurodégénération et des déficits cognitifs associés. Plusieurs études suggèrent que l'initiation d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase à un stade précoce permet de maximiser son bénéfice sur la progression de la maladie vers un trouble neurocognitif majeur (Lopez, Becker et al. 2002). Néanmoins, à l'heure actuelle, le principal bénéfice d'un diagnostic précis et précoce des maladies neurodégénératives relève du potentiel d'expliquer les déficits,

d'accompagner le patient et les familles, et d'aider à prévoir et se préparer pour le futur (Weimer and Sager 2009, Riva, Caratozzolo et al. 2014, Bensaidane, Beauregard et al. 2016). Chez la majorité des patients, l'incertitude diagnostique constitue une source importante d'anxiété (Bensaidane, Beauregard et al. 2016). Néanmoins, une fois le diagnostic posé, un accompagnement du patient et de sa famille est essentiel, car un diagnostic précoce de maladie neurodégénérative peut aussi causer des symptômes anxieux et dépressifs importants, pouvant aller jusqu'au suicide chez certains patients (Maguire, Kirby et al. 1996, Lim, Rubin et al. 2005, Antoine and Pasquier 2013). Finalement, il va de soi qu'un diagnostic précis revêt une grande importance, sachant qu'une erreur de diagnostic peut mener à un traitement erroné et potentiellement délétère, et causer une confusion auprès du patient qui a potentiellement fait des choix financiers, professionnels et humains qui correspondaient à un diagnostic et pronostic erroné (Dubois, Padovani et al. 2016).

PROBLÉMATIQUE

L'évolution de la classification des troubles neurocognitifs selon leur profil clinique anatomique et leur pathologie sous-jacente, de même que l'émergence d'outils diagnostics avancés, soulèvent des problématiques importantes que le présent travail doctorat vise à élucider.

En premier lieu, la définition de la MA comme une maladie hétérogène pouvant causer une variété de syndromes cliniques anatomiques (amnésique, dysexécutif/comportemental, langagier, visuospatial) soulève un questionnement fondamental sur la façon de diagnostiquer la MA. Notamment, ***comment peut-on mieux comprendre et caractériser les variantes non amnésiques de la maladie d'Alzheimer de sorte à mieux prédire la pathologie sous-jacente basée sur le syndrome clinique anatomique ?*** Enfin, si le syndrome clinique anatomique ne permet pas en lui-même de prédire une pathologie Alzheimer de façon fiable, ***comment peut-on mettre à profit les avancées récentes en neuropsychologie, en imagerie structurelle, en imagerie fonctionnelle et en biomarqueurs de la pathologie in vivo pour améliorer le diagnostic des troubles neurocognitifs atypiques, notamment les variantes atypiques de la maladie d'Alzheimer ?***

OBJECTIFS

Le présent travail de doctorat s'articule autour de deux objectifs principaux afin de répondre à ces problématiques, lesquelles se déclinent en plusieurs sous-objectifs, représentant chacun une étude et un manuscrit.

Objectif 1 : Améliorer la compréhension et la caractérisation des variantes non amnésiques de la MA.

- Étude 1 : Revue systématique de la littérature sur les variantes non amnésiques de la MA et des causes de sa variabilité clinique et anatomique.
- Étude 2 : Étude rétrospective sur le profil clinique et anatomique de la MA frontale.
- Étude 3 : Étude multicentrique sur la caractérisation de l'aphasie primaire progressive liée à la MA.

Objectif 2 : Optimiser l'utilisation et l'interprétation d'outils diagnostics pour améliorer le diagnostic des troubles neurocognitifs atypiques.

- Étude 4 : Valeur diagnostique d'un hypométabolisme du gyrus cingulaire postérieur à la TEP-FDG dans les variantes non amnésiques de la MA.
- Étude 5 : Méta-analyse sur la valeur prédictive positive et valeur prédictive négative de la TEP amyloïde.
- Étude 6 : Impact de l'analyse des biomarqueurs Alzheimer dans le LCR sur le diagnostic des troubles neurocognitifs en clinique de mémoire de troisième ligne

OBJECTIF 1 - AMÉLIORER LA COMPRÉHENSION ET LA CARACTÉRISATION DES VARIANTES NON MNÉSIQUES DE LA MA

CHAPITRE 1 : REVUE NARRATIVE DE LA LITTÉRATURE SUR LES VARIANTES NON AMNÉSIQUES DE LA MA ET DES CAUSES DE SA VARIABILITÉ CLINIQUE ANATOMIQUE

Manuscrit : **Bergeron, D.**, Bensaïdane, R., Laforce, R. (2016). Untangling Alzheimer's Disease Clinicoanatomical Heterogeneity Through Selective Network Vulnerability - An Effort to Understand a Complex Disease. *Current Alzheimer Res.* 13(5), 589-596.

RÉSUMÉ Cette revue narrative de la littérature sur les formes non mnésiques de la MA vise à élaborer un cadre théorique expliquant la variabilité clinique anatomique de la MA. Ce cadre théorique est important pour notre compréhension des variantes atypiques de la MA, leur diagnostic et leur traitement. La conclusion de cette revue de la littérature est que la variabilité clinique anatomique de la MA s'explique par une vulnérabilité sélective de certains réseaux neuronaux qui facilite le développement et la propagation de la pathologie Alzheimer dans ces réseaux.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a clinically, anatomically and biologically heterogeneous disorder encompassing a wide spectrum of cognitive profiles, ranging from the typical amnestic syndrome to visuospatial changes in posterior cortical atrophy, language deficits in primary progressive aphasia and behavioural/executive dysfunctions in anterior variants. With the emergence of functional imaging and neural network analysis using graph theory for instance, some authors have hypothesized that this phenotypic variability is produced by the differential involvement of large-scale neural networks - a model called 'molecular nexopathy'. At the moment, however, the hypothesized mechanisms underlying AD's divergent network degeneration remain speculative and mostly involve selective premorbid network vulnerability. Herein we present an overview of AD's clinicoanatomical variability, outline functional imaging and graph theory contributions to our understanding of the disease and discuss ongoing debates regarding the biological roots of its heterogeneity. We finally discuss the clinical promises of statistical signal processing disciplines (graph theory and information theory) in predicting the trajectory of AD variants. This paper aims to raise awareness about AD clinicoanatomical heterogeneity and outline how statistical signal processing methods could lead to a better understanding, diagnosis and treatment of AD variants in the future.

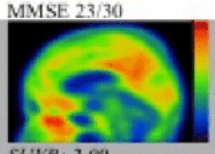
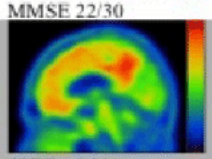
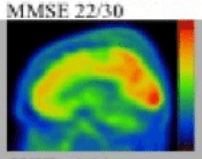
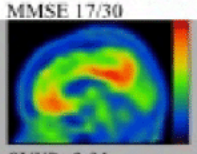
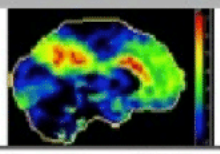
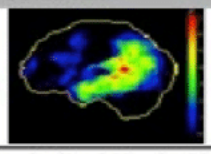
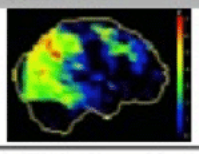
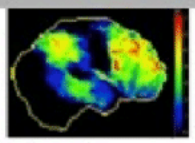
INTRODUCTION

Jusqu'à la publication récente de critères actualisés, la maladie d'Alzheimer (MA) était historiquement considérée comme une condition homogène caractérisée par une atteinte prédominante de la mémoire ainsi que des caractéristiques neuropathologiques caractéristiques, à savoir les plaques séniles bêta amyloïdes (SP) et les enchevêtrements neurofibrillaires (NFT) (McKhann, Drachman et al. 1984). Quoique les cliniciens savent depuis longtemps que la MA englobe une variété de syndromes cliniques, cette variabilité fut initialement attribuée à une présentation clinique associée à différents stades d'une même maladie ou à la présence de pathologie mixte (Ritchie and Touchon 1992). Lorsque les techniques d'imagerie fonctionnelle ont permis de mettre en évidence une implication focale du cortex cérébral dans certains cas de MA confirmés pathologiquement (Foster, Chase et al. 1983, Duara, Grady et al. 1986), l'hypothèse de formes atypiques de MA a refait surface. L'hétérogénéité du spectre de la MA a été progressivement reconnue (Galton, Patterson et al. 2000, Alladi, Xuereb et al. 2007), ce qui a soulevé une question importante : comment une entité pathologique unique peut-elle donner lieu à une telle diversité phénotypique ? (Warren, Fletcher et al. 2012). Une explication raisonnable est que les plaques amyloïdes s'accumuleraient dans des régions spécifiques du cerveau, produisant des syndromes cliniques distincts. Cependant, des données récentes d'imagerie amyloïde ont infirmé cette hypothèse en montrant que la distribution spatiale des plaques amyloïdes n'était pas liée au phénotype clinique (Rabinovici, Furst et al. 2010, Lehmann, Ghosh et al. 2013, Laforce, Tosun et al. 2014). La démonstration selon laquelle les maladies neurodégénératives ciblent des réseaux de neurones fonctionnellement connectés (Seeley, Crawford et al. 2009) a soulevé l'hypothèse que l'hétérogénéité clinique anatomique de la MA puisse être causée par la dégénérescence sélective de certains réseaux de neurones plus vulnérables (Seeley, Crawford et al. 2009, Zhou, Greicius et al. 2010, Zhou, Gennatas et al. 2012). Cette hypothèse a entraîné la formulation de la théorie des nexopathies moléculaires (« molecular nexopathies ») (Warren, Rohrer et al. 2013) intégrant les avancées récentes de la théorie des graphes (Bullmore and Sporns 2009, He and Evans 2010) et des mécanismes de propagation de la pathologie type prion (Frost and Diamond 2010, Hardy and Revesz 2012, Mudher, Colin et al. 2017) dans un cadre théorique où les maladies neurodégénératives sont définies par une dégénérescence caractéristique de réseaux de neurones due à leur vulnérabilité sélective à une pathologie sous-jacente. Malgré ces avancées, de nombreuses questions demeurent sans réponse : par exemple, dans la MA, quelle protéine pathogène explique cette désintégration du réseau ? Quels facteurs sous-tendent la dégénérescence sélective des réseaux de neurones et les variantes non mnésiques de la MA ? En quoi les syndromes atypiques diffèrent-ils du syndrome typique de la MA amnésique tardive ? Dans cet article, nous présentons un aperçu de l'hétérogénéité clinique de la MA, nous discutons de la contribution de la théorie des graphes et de la connectivité fonctionnelle

à notre compréhension de la physiopathologie de la MA, et nous tentons de démystifier les racines biologiques de l'hétérogénéité clinique pathologique de la MA.

DESCRIPTION DES VARIANTES ATYPIQUES DE LA MA

Le manuscrit, tel que publié dans *Current Alzheimer Research*, inclut un résumé de la littérature sur les variantes non mnésiques de la MA. Néanmoins, ces variantes ont été présentées en détail dans l'introduction de cette thèse (section 1.2.4.1 à 1.2.4.4). Ainsi, nous référons le lecteur à cette section de l'introduction et procédons directement à la section sur l'investigation des racines biologiques de l'hétérogénéité clinique anatomique de la MA.

DOMAIN/ VARIANT	Amnestic	Language	Visuospatial	Behavioural-dysexecutive
Cognition	Memory loss Anomia Visuospatial deficits	Word-finding pauses Impaired repetition of sentences and phrases Phonological errors	Visuospatial defects Apraxia Simultagnosia Gerstmann's syndrome Alexia Prosopagnosia	Executive dysfunction
Behaviour	Mostly intact	Mostly intact	Mostly intact	Apathy Dishinibition Emotional blunting
Neurological	Head turning sign	Mostly intact	Visual field defects Optic ataxia Ocular apraxia	Mostly intact
Illustrative case	84 years old, F Insidious memory loss, apraxia, word-finding difficulties MMSE 23/30	68 years old, M Prominent word-finding difficulty, insidious memory loss MMSE 22/30	57 years old, F Visuospatial defects, marked apraxia, preserved memory MMSE 22/30	51 years old, F Marked executive deficits, dishinibition, behavioural changes MMSE 17/30
Amyloid imaging	 *SUVR: 2.09*	 *SUVR: 1.80*	 *SUVR: 1.98*	 *SUVR: 2.31*
FDG-PET				

MMSE: Mini-Mental State Exam; SUVR: Standardized Uptake Value Ratio (a positive amyloid study corresponds to a SUVR greater or equal to 1.5)

Figure 1. Tableau résumé des aspects cognitifs, comportementaux, neuroanatomiques et moléculaires des variantes non mnésiques de la MA.

UNE PERSPECTIVE CONNEXIONNISTE DE LA MA

Dans un 19e siècle marqué par les controverses de la phrénologie de Joseph Franz Gall (1758–1828), la théorie localisationniste a été largement contestée et les neurologues ont recherché un modèle alternatif de fonctions cérébrales supérieures. Explorant au-delà matière grise, le neuroanatomiste allemand Theodore Meynert (1833–1892) a été le premier à reconnaître le rôle fonctionnel important joué par les fibres de matière blanche reliant différentes parties d'un seul hémisphère, qu'il a appelé fibres d'association (Catani and ffytche 2005). Son travail de pionnier a conduit son élève Karl Wernicke (1848-1904) à formuler une théorie associative selon laquelle les fonctions supérieures ne sont pas localisées dans des régions spécifiques, mais plutôt le résultat de connexions associatives entre les différentes zones fonctionnelles (Catani and ffytche 2005). Son école associationniste a eu une profonde influence sur la neurologie moderne. Les contemporains de Wernicke, dont Hughlings Jackson, Meynert, Flechsig, Dejerine et Lichtheim, ont tous reconnu l'importance de la connectivité dans notre compréhension de la pathologie cérébrale (Catani and ffytche 2005). Entre-temps, Brown-Séquard a émis l'hypothèse selon laquelle le déficit fonctionnel à la suite d'une lésion cérébrale pourrait être en partie dû à ses effets distants dans le cerveau, conduisant finalement à la célèbre théorie du diaschisis, un concept important de la théorie connexionniste (Carrera and Tononi 2014) (voir encadré). Cependant, le retour à une approche holistique, anti-localisationniste et anti-associationniste des fonctions supérieures, mené par Henry Head et Kurt Goldstein au début du 20e siècle, a relégué l'hypothèse connexionniste pendant plus de 50 ans (Head 1921). Néanmoins, le neurologue américain Norman Geschwind, en réexaminant la littérature clinique plus ancienne et en reconsidérant les dogmes acceptés, a produit sa célèbre théorie du syndrome de déconnexion, qui allait devenir un manifeste pour l'école néo-associationniste, et qu'il a appliqué à une variété de troubles neurologiques (Geschwind 1965, Geschwind 1965). Certains chercheurs fondamentaux, bien avant l'émergence des technologies modernes de neuro-imagerie, ont évoqué cette idée avant-gardiste selon laquelle la MA pourrait être un syndrome de déconnexion (Saper, Wainer et al. 1987). En examinant de près la distribution régionale et laminaire des NFT et des NP dans les couches corticales, Morrison, Hof et al. Ont démontré qu'ils se situent principalement dans les couches III et V et qu'ils ciblent sélectivement les grandes cellules pyramidales donnant naissance à des projections corticales à longue portée (Hof, Cox et al. 1990), soulevant la possibilité que la MA résulte d'une déconnexion entre des régions fonctionnellement connectées, mais physiquement distantes du cortex cérébral. Cependant, c'est suite à la révolution alimentée par des méthodes d'imagerie fonctionnelle et structurelle du cerveau humain que la perspective connexionniste de la pathophysiologie de la MA a pu être approfondie (Mesulam 2012). En effet, ces techniques d'imagerie ont permis de démystifier la perturbation de la connectivité fonctionnelle du cerveau dans la MA clinique et préclinique (Dickerson and Sperling 2009, Reid and Evans 2013). La modélisation mathématique avancée des réseaux de neurones par la théorie des

graphes (Bullmore and Sporns 2009) nous a montré que le profil de connectivité des neurones du cerveau humain présente de nombreuses propriétés caractéristiques telles que la « small-worldness », le « clustering », la structure modulaire et la présence d'épicentres hautement connectés (voir l'encadré), et que la MA perturbe cette organisation (Bullmore and Sporns 2009, Bullmore and Sporns 2012, Tijms, Wink et al. 2013). Plusieurs auteurs ont proposé que les maladies neurodégénératives ciblent des réseaux de neurones fonctionnellement connectés (Seeley, Crawford et al. 2009, Zhou, Greicius et al. 2010, Zhou, Gennatas et al. 2012) et que la vulnérabilité sélective de ces réseaux de neurones explique l'hétérogénéité clinique anatomique des maladies neurodégénératives. Le modèle de « nexopathie moléculaire », intégrant de nouvelles preuves connexionnistes aux découvertes biologiques de la propagation transneuronale de protéines pathogènes (Warren, Rohrer et al. 2013), a établi un cadre théorique solide pour expliquer l'hétérogénéité phénotypique de la MA, par laquelle une même entité pathologique pourrait donner lieu à un phénotype variable par désintégration différentielle des réseaux de neurones. Cependant, des questions importantes demeurent : quelle protéine pathogène explique cette désintégration du réseau ? Quels facteurs sous-tendent la dégénérescence sélective des réseaux de neurones et les variantes non mnésiques de la MA ?

Encadré 1 : Quelques définitions relatives à l'approche connexionniste des fonctions cérébrales.

Théorie des graphes : La théorie des graphes est une branche des mathématiques qui utilise des modèles relationnels pour étudier les propriétés de systèmes complexes, tels que les réseaux cérébraux à grande échelle. Les propriétés de ces systèmes complexes sont modélisées comme des ensembles de nœuds (régions cérébrales) et de liens (connexions fonctionnelles) (Bullmore and Sporns 2009).

Small-worldness : En utilisant la théorie des graphes, les réseaux cérébraux ont été caractérisés comme un « small-world », ce qui signifie que chaque nœud (ou neurone) du réseau peut être connecté à n'importe quel autre neurone du réseau via un faible nombre de connexions (initialement décrit dans les réseaux sociaux, se référant au petit nombre de liens associatifs reliant deux personnes dans le monde). (Reid and Evans 2013).

Modularité : La modularité fait référence à la division d'un réseau en modules ou en grappes. Si les voisins les plus proches d'un nœud (ou neurone) sont également directement connectés les uns aux autres, ils forment un module (« cluster »). Le coefficient de regroupement « cluster coefficient » quantifie le nombre de connexions qui existent entre les voisins les plus proches d'un nœud en proportion du nombre maximum de connexions possibles. Les réseaux à forte modularité ont des connexions denses entre les nœuds dans les modules, mais des connexions clairsemées entre les nœuds dans différents modules. Les réseaux de neurones sains présentent généralement un haut degré de modularité (Bullmore and Sporns 2012).

Épicentres : Les épicentres sont des nœuds à haute centralité au sein du réseau. La centralité d'un nœud mesure le nombre de chemins les plus courts entre toutes les autres paires de nœuds du réseau qui le traversent. Un nœud à haute centralité est donc crucial pour une communication efficace (Bullmore and Sporns 2012).

La protéine fautive de la dégénération sélective des réseaux

Des données récentes de neuroimagerie suggérant que l'hétérogénéité phénotypique dans la MA n'est pas liée à la distribution des plaques amyloïdes (Rabinovici, Furst et al. 2010, Lehmann, Ghosh et al. 2013, Laforce, Tosun et al. 2014) a soulevé de sérieuses implications théoriques sur la physiopathologie de la MA, prolongeant le débat entre les hypothèses amyloïdes et Tau. Deux théories se trouvent face à face dans l'explication de la désintégration divergente du réseau dans les variantes de la maladie d'Alzheimer : d'un côté, il est proposé que les espèces amyloïdes toxiques puissent causer des dommages à longue distance dans les régions éloignées, mais fonctionnellement connectées en perturbant l'intégrité du réseau de neurones (Palop and Mucke 2010). De l'autre côté, il est proposé que la dégénérescence du réseau soit plutôt provoquée par la propagation transneuronale d'espèces de Tau toxiques le long des connexions à longue distance (Frost and Diamond 2010, Hardy and Revesz 2012). Nous suggérons une hypothèse unificatrice : les récents progrès de la théorie des graphes nous ont appris que les épicentres hautement connectés, tout en étant cruciaux pour la maintenance du réseau, sont également les plus vulnérables (Saavedra, Stouffer et al. 2011, Bullmore and Sporns 2012, Crossley, Mechelli et al. 2014). Il a été démontré que cette règle s'applique également aux réseaux de neurones (Bero, Yan et al. 2011, Saxena and Caroni 2011). En effet, les dépôts amyloïdes se produiraient principalement dans des épicentres des réseaux de neurones (« hubs ») hautement connectés au sein de l'architecture des réseaux de neurones (Saxena and Caroni 2011, de Haan, Mott et al. 2012). Chez l'homme, le cortex cingulaire postérieur (PCC), un composant central du « default-mode network » (DMN), est un centre hautement connecté dans le cerveau humain (Raichle, MacLeod et al. 2001, Leech and Sharp 2014). Le PCC a toujours été montré comme un site précoce de dépôt amyloïde dans la MA typique et atypique (Rabinovici, Furst et al. 2010, Lehmann, Ghosh et al. 2013, La Joie, Visani et al. 2020), corroborant ainsi cette hypothèse. Ensuite, éventuellement potentialisée par l'amyloïde (Chabrier, Blurton-Jones et al. 2012), la pathologie Tau se développe dans des réseaux vulnérables et se propage de façon transneuronale par des régions fonctionnellement connectées (Frost and Diamond 2010, de Calignon, Polydoro et al. 2012, Albert, Mairet-Coello et al. 2019). Zhou et collègues, dans une élégante analyse des données d'IRM fonctionnelle de sujets sains, ont conclu que la propagation transneuronale était le mécanisme le plus probable sous-jacent à la distribution de la pathologie Alzheimer au sein de réseaux neuronaux (Zhou, Gennatas et al. 2012). L'émergence de nouveaux traceurs de TEP Tau (Villemagne, Fodero-Tavoletti et al. 2015) permettra de tester cette hypothèse in vivo et pourrait ainsi redéfinir notre perception de la physiopathologie de la MA. En somme, bien que le modèle de « nexopathie moléculaire » soit très attrayant par sa capacité à résoudre la plupart des paradoxes relatifs à l'hétérogénéité de la MA, elle n'explique pas vraiment pourquoi la pathologie Tau se répandrait dans certains réseaux plus que d'autres, produisant des syndromes cliniques divergents.

La vulnérabilité prémorbide des réseaux neuronaux comme source de l'hétérogénéité clinique anatomique de la MA

Logiquement, on pourrait s'attendre à ce que la vulnérabilité sélective de réseaux neuronaux à différentes pathologies soit due à la vulnérabilité génétique ou environnementale antérieure de ces réseaux. Cependant, un lien entre la vulnérabilité prémorbide d'un réseau de neurones et le développement subséquent d'un syndrome neurocognitif est très ardu à mettre en évidence, en particulier compte tenu de la faible prévalence des variantes non amnésiques de la MA. À l'heure actuelle, la plupart des preuves proviennent de la variante logopénique de l'APP, chez laquelle une plus grande prévalence de troubles de la lecture a été rapportée (Rogalski, Johnson et al. 2008, Brambati, Ogar et al. 2009, Miller, Mandelli et al. 2013, Rogalski, Weintraub et al. 2013). La forme phonologique de la dyslexie et la variante logopénique de l'APP partagent des substrats cognitifs (phonologiques) et anatomiques (temporo-pariétaux postérieurs) similaires, suggérant ainsi une susceptibilité du même réseau neuronal (Miller, Mandelli et al. 2013). La dyslexie de développement – définie comme une difficulté de lecture et d'orthographe hors de proportion avec l'intelligence générale – est le trouble d'apprentissage du langage le plus courant (affectant 5 à 10 % des enfants) et comporte une forte contribution génétique (Shaywitz 1998). Bien que l'on ne sache pas encore si ces prédispositions génétiques sont partagées avec l'APP logopénique, une telle corrélation suggère un rôle du profil génétique dans la vulnérabilité du réseau neuronal dans la pathogenèse de la variante logopénique de l'APP. Le concept de vulnérabilité sélective de réseaux de neurones est également corroboré par la publication du cas de trois individus chez qui les lésions précoces de l'hémisphère cérébral gauche sont restées silencieuses jusqu'à ce que, dans les années 1970, ils développent un syndrome d'APP typique (Rogalski, Weintraub et al. 2013). Récemment, certains auteurs ont signalé une association entre l'enseignement et le développement de troubles progressifs de la parole et du langage (Josephs, Papenfuss et al. 2013). À première vue, ce résultat semble surprenant et même contradictoire avec l'association précédemment mentionnée avec la dyslexie. Une explication raisonnable serait que, comme leur travail exige constamment d'évaluer la langue parlée et écrite de leurs élèves, les enseignants pourraient être plus sensibles aux changements subtils de leurs capacités linguistiques. Une explication moins probable serait que l'enseignement pourrait prédisposer à la dégénérescence ciblée du réseau par une vulnérabilité d'un réseau qui est plus actif (vulnérabilité liée à l'activité) aux protéines pathogènes. Enfin, il est clair que les pathologies concomitantes, telles que les corps de Lewy (Hansen, Salmon et al. 1990), les hyperintensités de la substance blanche (Scheltens, Barkhof et al. 1992, Snowdon, Greiner et al. 1997) et même le TDP-43 (Josephs, Murray et al. 2014, Josephs, Whitwell et al. 2014) jouent également un rôle crucial dans la vulnérabilité sélective des réseaux de neurones, en modulant l'effet des protéines pathogènes sur ces réseaux.

MALADIE NEURODÉGÉNÉRATIVE : DE LA DESCRIPTION À LA PRÉDICTION

La modélisation mathématique des données de neuroimagerie moléculaire structurelle tire des informations importantes pour décrire les fondements biologiques de l'hétérogénéité de la MA, la traduction de ces descriptions en modèles prédictifs est très prometteuse pour améliorer les évaluations pronostiques et la planification du traitement dans la pratique clinique. En effet, d'un point de vue mathématique, si les protéines pathogènes se propagent à travers les réseaux de neurones d'une certaine manière, nous pourrions générer théoriquement un modèle qui permettrait à un neurologue de prédire quel sera l'état neuroanatomique et, par conséquent, cognitif d'un patient à un moment donné dans le futur. Jusqu'à récemment cependant, aucun chercheur n'a pu le concrétiser par une affirmation théorique. En 2012, une première étude encourageante a montré que la distribution spatiale de l'atrophie de la matière grise observée chez les patients atteints de la MA et de la vcDFT pouvait être reproduite par un modèle informatique simple de diffusion de la maladie qui a été simulé sur des cartes connectomiques dérivées empiriquement (Raj, Kuceyeski et al. 2012). Modélisant la propagation de la maladie selon un mécanisme diffusif simple (dispersion aléatoire entraînée par des gradients de concentration) restreint pour suivre les voies de fibres définies par le réseau de connectivité cérébrale (un modèle appelé « modèle de diffusion en réseau »), les auteurs ont tenté de prédire à grande échelle les modèles d'atrophie observés dans diverses démences. De manière optimiste, ils ont affirmé qu'à partir de la volumétrie IRM de référence pour l'estimation des paramètres du modèle, leur modèle de diffusion réseau pourrait être utilisé par la suite pour prédire l'atrophie future d'un sujet individuel. Quoique ce modèle capture avec succès les modèles essentiels d'atrophie des troubles neurocognitifs, il représente pour le moment davantage une démonstration théorique qu'un outil clinique. Toute méthode de prédiction future reposera sur la résolution des outils d'imagerie utilisés. En effet, la technologie IRM actuelle permet des résolutions à l'échelle macro de l'ordre de ~ 102 à ~ 104 « nœuds » et de ~ 5 000 à ~ 5 × 10^6 connexions, tandis que le cerveau humain comprend environ 8,6 × 10^{11} neurones et environ 10^{14} synapses (Herculano-Houzel 2009). De plus, comme l'a souligné D^r Marsel Mesulam, une grande partie de ce que nous pensons savoir sur les connexions corticales humaines est basée sur l'inférence plutôt que sur des données empiriques, et la connectivité fonctionnelle mesurée par l'IRMf peut ou non être médiée par une connectivité structurelle réelle (Mesulam 2012). Cela souligne la nécessité de développer des modèles complets du connectome du cerveau humain. Cet objectif important a conduit plusieurs efforts de collaboration récents et à grande échelle qui sont sans précédent dans les neurosciences (Kandel, Markram et al. 2013, Jorgenson, Newsome et al. 2015), qui aideront le domaine à aller au-delà de la simple description des processus de la maladie pour générer des prédictions cliniquement utiles concernant les principaux indicateurs pronostiques. En plus du calcul détaillé d'un connectome, les futurs modèles mathématiques prédictifs devraient aller au-delà de la dégénérescence transneuronale pour

prendre en compte l'ensemble des processus par lesquels les lésions cérébrales peuvent perturber les réseaux neuronaux à l'échelle macroscopique et microscopique (à savoir le diachisis, la dégénérescence transneuronale et la dédifférenciation) ainsi que les ressources (y compris la dégénérescence et la réserve) qui permettent l'adaptation des réseaux à ce dommage (résumées dans (Fornito, Zalesky et al. 2015) ; voir encadré). Sans examiner en profondeur ces processus, nous devons souligner que les réseaux cérébraux sont un processus dynamique avec une capacité importante de plasticité. Malheureusement, la théorie des graphes à elle seule ne peut pas rendre compte de ces mécanismes compensatoires dynamiques. La théorie de l'information, une autre branche importante du traitement statistique du signal (Borst and Theunissen 1999), offre des indices pratiques pour surmonter ce défi en permettant des mesures fonctionnelles de la dégénérescence d'un réseau neuronal (voir encadré). La théorie de l'information permet de décrire comment les réseaux de neurones peuvent s'adapter et compenser les dommages, et explique également l'effet de dédifférenciation, c'est-à-dire le recrutement diffus de régions cérébrales non spécifiques pour effectuer une tâche résultant d'une panne de neurones habituellement spécialisés au sein des réseaux cérébraux (Fornito, Zalesky et al. 2015). En intégrant ces différents outils, les modèles de calcul de la dynamique neuronale permettront de prédire l'effet de diverses lésions structurelles (et, surtout, de traitements potentiels) sur l'activité des réseaux de neurones, et ce, *in silico*. Il permettra également aux cliniciens de prédire, sur la base de l'imagerie et du profil de connectivité, même au stade précoce de trouble cognitif léger, comment la maladie se propagera dans les réseaux neuronaux pour produire des phénotypes cliniques spécifiques. De tels modèles prédictifs nécessiteront également des études d'imagerie longitudinale à grande échelle pour mieux comprendre comment la pathologie évolue dynamiquement dans le cerveau.

Encadré 2 : Quelques définitions relatives à la prédiction de l'effet d'une lésion cérébrale sur la dynamique des réseaux de neurones

Théorie de l'information : aspect de la théorie des probabilités consacré à la découverte et à l'exploration des lois mathématiques qui régissent le comportement des données lors de leur transfert, de leur « stockage » ou de leur récupération, qui a été développé dans les années 1940 comme cadre mathématique pour quantifier la transmission d'informations dans les systèmes de communication (Borst and Theunissen 1999).

Diachisis : interruption temporaire de la fonction dans les régions physiquement éloignées d'un site lésé par désafférentation de l'entrée excitatrice. Les lésions focales peuvent avoir un effet diffus sur la dynamique de synchronisation interrégionale qui s'étend bien au-delà du site affecté, et d'une manière qui dépend de manière critique de la topologie de connexion de la région du barrage (Carrera and Tononi 2014).

Dégénérescence transneuronale : détérioration structurelle de zones éloignées de l'insulte initiale, antérograde ou rétrograde (Fornito, Zalesky et al. 2015).

Dédifférenciation : recrutement diffus de régions cérébrales non spécifiques pour effectuer une tâche, qui résulterait d'une dégradation de l'activité neuronale habituellement spécialisée et ségréguée (Fornito, Zalesky et al. 2015).

Dégénérescence (« Degeneracy ») : mesure de la capacité des éléments structurellement différents à remplir la même fonction, ce qui sous-tend cruellement la capacité du cerveau à la résilience, à la compensation et à la restitution fonctionnelle après une insulte. La dégénérescence d'un réseau cérébral peut être quantifiée directement, en utilisant des métriques de la théorie de l'information (Fornito, Zalesky et al. 2015).

CONCLUSION

La compréhension de l'hétérogénéité clinique anatomique de la MA a d'importantes implications thérapeutiques et de recherche. En effet, comme les variantes atypiques de la MA présentent un profil génétique et biologique distinct (van der Flier, Pijnenburg et al. 2011, Naj, Jun et al. 2014), elles peuvent répondre différemment aux agents thérapeutiques, nécessitant peut-être des traitements spécifiquement adaptés. De plus, ces variantes focales présentent des trajectoires divergentes de progression des symptômes de la maladie prototypique (Doody, Pavlik et al. 2010), ce qui pourrait biaiser les résultats des essais cliniques si ces différences ne sont pas prises en compte. Globalement, une meilleure reconnaissance des « signatures » de désintégration des réseaux de neurones de ces entités est nécessaire pour démêler leurs effets fondateurs dans les essais cliniques et améliorer leur diagnostic dans la pratique clinique. L'étude de l'impact du contexte génétique et des insultes développementales sur la variabilité des réseaux neuronaux *in vivo* par l'imagerie moléculaire (amyloïde, Tau, TDP-43, synucléine), ainsi que les modèles mathématiques de génération de la progression de la maladie, est nécessaire pour mieux comprendre, diagnostiquer et traiter les variantes non mnésiques de la MA dans le futur.

CHAPITRE 2 : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR LE PROFIL CLINIQUE-ANATOMIQUE DE LA MA FRONTALE

Manuscrit : **Bergeron, D.**, Sellami, L., Poulin, S., Verret, L., Bouchard, R.W., Laforce, R. Jr. (2020). The behavioral/dysexecutive variant of Alzheimer's disease : A case series with clinical, neuropsychological and FDG-PET characterization. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* Nov., 18, 1-8.

RÉSUMÉ Cette étude rétrospective de 8 patients diagnostiqués avec la variante dysexécutive/comportementale de la MA à la CIME contribue à caractériser les aspects cliniques, neuropsychologiques et anatomiques de ce syndrome rare, et comment le différentier de la variante comportementale de la DFT.

ABSTRACT

Introduction: It is well known that a subset of patients with Alzheimer's disease (AD) have atypical, non-amnestic presentations. While logopenic aphasia and posterior cortical atrophy are well-characterized atypical variants of AD, with international consensus criteria, the behavioral/dysexecutive variant remains a controversial entity, lacking consensus regarding its distinctive clinical and imaging features.

Methods: We present a case series of eight patients with biomarker confirmation of AD (cerebrospinal fluid [CSF] analysis or amyloid positron emission tomography [PET]) and a progressive frontal syndrome, defined as prominent behavioral or executive deficits at initial presentation. We characterize the cohort based on clinical features, cognitive performance in four domains (memory, visuospatial, executive, language) as well as behaviour on the Dépistage Cognitif de Québec [DCQ], and regional brain metabolism using 18F-fluorodeoxyglucose PET (FDG-PET). We compare these features with eight age-matched patients diagnosed with the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD) and 37 patients with typical amnestic AD.

Results: Patients with the behavioral/dysexecutive variant of AD presented with early onset (mean age: 59 years old) progressive executive and behavioral problems reminiscent of bvFTD, including disinhibition, loss of social conventions and hyperorality. Patients scored higher on the Memory Index and lower on the Behavioral Index than patients with amnestic AD on the DCQ. Yet they were indistinguishable from patients with bvFTD on each of the cognitive indices. Visual analysis of FDG-PET revealed half of patients with behavioral/dysexecutive AD presented with frontal hypometabolism suggestive of bvFTD, and only 3/8 (37.5%) presented significant hypometabolism of the posterior cingulate cortex. Group-level analysis of FDG-PET data revealed that the most hypometabolic regions were the middle temporal, inferior temporal and angular gyri in behavioral/dysexecutive AD and the inferior frontal gyrus, anterior cingulate cortex, caudate nucleus and insula in bvFTD.

Conclusion: The behavioral/dysexecutive variant of AD is a rare, atypical young-onset variant of AD defined clinically by early and prominent impairments in executive and behavioral domains. While behavioral/dysexecutive AD is hardly distinguishable from bvFTD using clinical and cognitive features alone, CSF biomarkers and temporo-parietal hypometabolism help predict underlying pathology during life.

INTRODUCTION

Alors que la maladie d'Alzheimer (MA) est surtout connue comme un trouble progressif de la mémoire survenant après l'âge de 65 ans, les chercheurs et les cliniciens décrivent depuis longtemps des variantes d'apparition précoce avec une atteinte focale du langage, des fonctions visuospatiales ou du comportement, avec une épargne relative de la mémoire (Warren, Fletcher et al. 2012). La variante langagière (variante logopénique de l'aphasie progressive primaire [APP]) et visuospatiale (atrophie corticale postérieure [ACP]) sont des variantes cliniques bien connues de la MA auxquelles sont dédiées des critères diagnostiques issus consensus internationaux (Gorno-Tempini, Hillis et al. 2011, Crutch, Schott et al. 2017). La variante « frontale » de la MA a été décrite pour la première fois en 1999 à la suite de la description de trois patients ayant présenté des déficits exécutifs et comportementaux disproportionnés, avec un diagnostic pathologique de MA à l'autopsie et une charge d'enchevêtrement neurofibrillaire significativement plus élevée dans le cortex frontal que les patients avec une MA amnésique typique (Johnson, Head et al. 1999). Par la suite, plusieurs études ont rapporté une proportion de patients cliniquement diagnostiqués avec la variante comportementale de la démence frontotemporale (vcDFT) qui présentait une pathologie Alzheimer primaire à l'autopsie ou aux biomarqueurs (quoique pas spécifiquement plus élevée dans les lobes frontaux) (Rascovsky, Hodges et al. 2011, de Souza, Bertoux et al. 2013, Ossenkoppele, Pijnenburg et al. 2015, Wong, Strudwick et al. 2019, Wei, Irish et al. 2020). La variante comportementale/dysexécutive de la MA a été incorporée comme modificateur du diagnostic de MA dans les critères mis à jour du National Institute of Aging (NIA) et de l'International Working Group (IWG) (McKhann, Knopman et al. 2011, Dubois, Feldman et al. 2014). Cependant, cette variante demeure peu étudiée par rapport aux variantes langagière et visuospatiale de la MA. Dans la plus grande étude de la MA comportementale/dysexécutive à ce jour, Ossenkoppele et al. ont observé une atrophie temporo-pariétale prédominante avec une épargne relative de la matière grise frontale, suggérant ainsi d'étiqueter le trouble « variante comportementale/dysexécutive de la MA » plutôt que « MA frontale » (Ossenkoppele, Pijnenburg et al. 2015). Cependant, étant donné que la MA peut être associée à une variété de symptômes neuropsychiatriques (Poulin, Bergeron et al. 2017), il n'est pas clair si la MA comportementale/dysexécutive constitue un syndrome clinique pathologique distinct où la pathologie de la MA affecte sélectivement les réseaux cérébraux responsables des fonctions exécutives et comportementales, comme il est démontré pour les variantes langagière et visuospatiale (Bergeron, Bensaidane et al. 2016). Dans cette étude, nous visions à fournir une caractérisation clinique, neuropsychologique et pathologique (via biomarqueurs) de huit patients atteints de MA comportementale/dysexécutive évalués dans une clinique de la mémoire de 3^{e} ligne.

MÉTHODES

SÉLECTION DES PATIENTS

La Clinique interdisciplinaire de la mémoire (CIME) du CHU de Québec est une clinique de recherche de la mémoire, située dans la ville de Québec (Canada). Tous les patients sont évalués selon les recommandations de la 4e Conférence canadienne de consensus sur le diagnostic et le traitement de la démence (Gauthier, Patterson et al. 2012). Une consultation type comprend la prise d'antécédents, l'examen neurologique, le dépistage cognitif (Mini-Mental State Examination [MMSE], Montreal Cognitive Assessment [MoCA]), l'évaluation cognitive ciblée à l'aide du Dépistage cognitif de Québec [DCQ] ou d'autres tests cognitifs spécifiques), l'analyse sanguine de base (hémogramme complet, électrolytes, TSH, B12, dépistage de la syphilis) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) – protocole sur la démence. Si le diagnostic n'est pas clair, les patients peuvent être dirigés vers une évaluation neuropsychologique ou orthophonique ainsi qu'une tomographie par émission de positrons au ^{18}F-fluorodésoxyglucose (TEP-FDG). Lorsque le diagnostic n'est pas clair, les cliniciens peuvent demander une imagerie TEP amyloïde ou une ponction lombaire avec analyse du liquide céphalorachidien (LCR) du Tau total (t-Tau), du Tau phosphorylé à la thréonine 181 (p-Tau^{181}) et du peptide amyloïde β 1–42 (Aβ1 –42) (pour un algorithme explicatif, voir (Laforce, Soucy et al. 2018)).

Nous avons identifié dans notre base de données cliniques des patients avec un diagnostic de « MA frontale » ou de « MA comportementale/dysexécutive » qui avaient une confirmation par biomarqueur de pathologie amyloïde (imagerie TEP amyloïde ou analyse du LCR) et une TEP-FDG. Huit patients correspondaient à nos critères de recherche. Parmi ceux-ci, six patients avaient participé à notre projet de recherche sur le Dépistage cognitif de Québec (DCQ), offrant une caractérisation neurocognitive par sphère cognitive. Nous avons ensuite recherché dans notre base de données cliniques des patients avec un diagnostic de vcDFT selon des critères consensuels (Rascovsky, Hodges et al. 2011) qui avaient un biomarqueur confirmant l'absence de physiopathologie de la MA et une TEP-FDG. Nous avons sélectionné huit patients correspondant à ces critères. Enfin, nous avons identifié dans notre base de données des patients atteints de la MA amnésique typique qui avaient une confirmation par biomarqueur de la pathologie de la MA et une TEP-FDG. Nous avons trouvé 10 patients correspondant à ces critères.

DÉFINITIONS CLINIQUES

Des critères diagnostiques issus de consensus internationaux ont été utilisés pour diagnostiquer les patients atteints de MA (McKhann, Knopman et al. 2011) et de vcDFT (Rascovsky, Hodges et al. 2011). Pour le diagnostic de la variante comportementale/dysexécutive de la MA, nous avons adapté les critères diagnostiques utilisés dans la plus grande cohorte à ce jour (Ossenkoppele, Pijnenburg et al. 2015). Nos critères étaient les suivants : 1) évidence *in vivo* de pathologie amyloïde au TEP ou à l'analyse du LCR ; 2) diagnostic clinique de vcDFT, suggérée par une

combinaison de symptômes comportementaux (désinhibition, apathie, perte d'empathie, hyperoralité), une dysfonction exécutive importante et un hypométabolisme frontal sur l'imagerie fonctionnelle (TEP-FDG). Tous les cas ont été discutés lors de réunions interdisciplinaires de la clinique de mémoire (regroupant neurologues, gériatres, neuropsychiatres, neuropsychologues et autres professionnels de la santé).

CARACTÉRISATION NEUROCOGNITIVE

Le DCQ est un outil de dépistage cognitif conçu par un groupe de neurologues comportementaux et de neuropsychologues cliniciens (RL, RB, CH) ciblant cinq domaines pertinents, appelés index DCQ (Laforce, Sellami et al. 2018, Sellami, Meilleur-Durand et al. 2018). Le questionnaire, les directives d'administration et les données normatives de la DCQ sont disponibles gratuitement sur www.dcqtest.org. L'index de mémoire évalue l'attention de base à l'aide de l'empan de chiffres vers l'avant, une tâche de rappel à court terme de huit mots avec rappel différé après 15 min et une tâche de reconnaissance. L'indice visuospatial teste la reconnaissance visuelle des figures qui se chevauchent, la rotation spatiale (le sujet est invité à reconnaître une image d'une scène, représentant son angle de vision, qui est modifié tout au long de la tâche). Cet index comprend également un test de dessin de figures géométriques. L'index exécutif comprend un empan de chiffres à répéter à l'envers, les mois de l'année à l'envers, un test de séquence graphique en alternance, une tâche d'abstraction verbale, un test de fluidité phonémique (lettre A, 60 secondes) et un test de Stroop modifié. L'index des langues comprend une tâche de description de scène pour évaluer la parole spontanée, une tâche de dénomination et d'écriture d'un seul mot, un test d'écriture en plusieurs phrases, une évaluation de la compréhension par un test de correspondance phrase-image, une tâche de maîtrise verbale sémantique et une tâche nécessitant le participant répète des phrases courtes, longues et complexes. Enfin, l'indice comportemental explore 10 domaines (dépression, anxiété, délires, hallucinations, irritabilité et agressivité, apathie, désinhibition et altération du jugement, persévérations et compulsions, perte d'empathie et autocritique) tels que rapportés par un proche aidant. Les propriétés psychométriques de l'outil de dépistage ont été validées dans une cohorte de 410 personnes âgées en bonne santé (Sellami, Meilleur-Durand et al. 2018). Dans le cadre d'une étude de validation sur des populations cliniques, le DCQ a été administré à des patients évalués à la Clinique de la mémoire par des psychométriciens qualifiés, aveugles au diagnostic clinique. Vingt et un des patients inclus dans l'étude (six patients avec une MA comportementale/dysexécutive, sept avec vcDFT, huit avec MA amnésique typique) ont effectué le DCQ.

TEP-FDG

En ce qui concerne le protocole d'acquisition de la TEP-FDG, nous référons le lecteur à un article dédié à la TEP-FDG (Bergeron, Beauregard et al. 2016). L'interprétation de la TEP-FDG à des fins cliniques repose sur l'analyse visuelle, en fonction de critères standards (voir (Brown, Bohnen et

al. 2014)). Pour une analyse quantitative, les images de TEP-FDG ont été analysées à l'aide du logiciel MIMneuro® (MIM, Cleveland, OH, USA). Les images TEP-FDG ont été co-enregistrées avec la numérisation cérébrale pour la segmentation anatomique. Ensuite, le TEP-FDG a été normalisé à l'activité du cerveau entier et comparé à une base de données d'individus cognitivement sains pour déterminer la présence d'hypométabolisme sur la base de valeurs d'absorption normalisées (SUV). La base de données MIM des sujets en bonne santé cognitive comprend des scanneurs TEP-FDG cérébraux de 43 sujets masculins et féminins d'âge moyen 63 ± 10 ans et de 41 à 80 ans. Les sujets n'avaient pas d'antécédents de néoplasmes cérébraux primaires, de métastases cérébrales, de radiations à la tête/cou, de chimiothérapie, de médicaments pouvant affecter le métabolisme cérébral du glucose, de traumatisme crânien, d'accident vasculaire cérébral, de toxicomanie, de leucémie, d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque sévère, de maladie pulmonaire obstructive chronique sévère, diabète mal contrôlé ou immunosuppression. Tous les volontaires du groupe témoin normal avaient des scores MMSE de 25 ou plus et des scores MIS (Memory Impairment Screen) de 6 ou plus. Le SUV régional a été converti en score z pour définir le métabolisme FDG dans 70 régions d'intérêt (ROI).

Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées dans SAS 9.3 (SAS Institute Inc). Le niveau de signification a été fixé à $P < 0,05$. Des analyses de variance (ANOVA) et des analyses du chi carré ont été utilisées pour comparer les groupes sur des variables quantitatives continues et catégorielles démographiques et cognitives respectivement. Des analyses quantitatives des données TEP-FDG ont été réalisées en utilisant le logiciel MIMneuro® (MIM, Cleveland, OH, USA). Pour chaque patient, un score z d'activité métabolique (en comparaison avec les valeurs de référence de 43 contrôles normaux) a été calculé pour 70 ROI. Nous avons calculé les scores z moyens du métabolisme pour chaque région d'intérêt dans les groupes comportementaux/dysexécutifs de MA et vcDFT. Nous avons soustrait les scores z moyens dans chaque groupe pour déterminer les ROIs montrant le plus grand écart entre les groupes.

Résultats

Nous avons inclus huit patients avec un diagnostic de MA comportementale/dysexécutive, huit patients avec un diagnostic de vcDFT et dix patients avec une MA amnésique typique. Les patients atteints de MA comportementale/dysexécutive étaient significativement plus jeunes que les patients atteints de la MA amnésique (59,5 ans contre 74 ans à la présentation clinique en moyenne, $p < 0,05$) et de vcDFT ($p > 0,05$). Les cohortes étaient par ailleurs similaires pour le sexe, le niveau de scolarité et le stade de la maladie mesurés par le MMSE ($p > 0,05$; tableau 1). Tous les patients ont subi une mesure FDG-PET et CSF des biomarqueurs AD, et la plupart des patients ont effectué un dépistage cognitif détaillé avec DCQ.

Tableau 1. Caractéristiques des patients

	MA comportementale/dysexécutive	vcDFT	MA typique
n	8	8	10
Âge	59,5 (7,9)	64,0 (5,0)	74,2 (6,9)
Sexe (M/F)	6/2	7/1	21/16
Éducation (années)	12,8 (2,1)	12,5 (3,7)	12,8 (3,9)
MMSE (/30)	22,3 (5,9)	22,1 (3,0)	23,5 (2,5)
MoCA (/30)	20,7 (3,9)	19,2 (5,3)	20,2 (3,7)

Moyenne (écart-type)

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

Parmi les huit patients inclus avec un diagnostic clinique de MA comportementale/dysexécutive, quatre avaient un phénotype principalement dysexécutif (patients 1, 5, 6, 8) et quatre avaient un phénotype principalement comportemental (patients 2, 3, 4, 7). Chez les patients présentant un phénotype comportemental, les caractéristiques FTD les plus courantes étaient l'apathie, la désinhibition, les comportements rituels et l'hyperoralité, et chaque patient remplissait les critères cliniques de la vcDFT (tableau 2). Tous les patients avaient des symptômes frontaux « positifs » tels que la désinhibition, la perte des conventions sociales ou une conduite sociale inappropriée. Il est intéressant de noter que de nombreux patients ont signalé des changements marqués dans leur alimentation, analogues à ceux observés chez les patients atteints de vcDFT. Par exemple, le patient 2 avait un goût accru pour le sucre, mangeant jusqu'à 12 petits gâteaux par soir. Les symptômes positifs du lobe frontal étaient généralement moins sévères que chez les patients atteints de vcDFT. Les patients avec un phénotype dysexécutif ont montré un ralentissement et une désorganisation, qui ont été perçus comme plus limitants que les troubles de la mémoire. Les tests cognitifs ont révélé un dysfonctionnement exécutif prédominant à l'examen, avec une relative préservation de la mémoire épisodique.

Tableau 2. Symptômes cognitifs et comportementaux des patients avec MA comportementale/dysexécutive

#	Âge	MMSE	Critères diagnostiques pour la vcDFT					
			Disinhibition	Apathie	Empathie	Rituels	Hyperoralité	Exécutif
1	50	11	0	0	0	0	0	1
2	68	20	1	1	0	1	1	1
3	63	28	1	1	0	0	1	1
4	55	21	1	1	0	1	1	1
5	60	25	0	0	0	0	0	1
6	71	27	0	0	0	0	0	1
7	49	21	0	1	1	1	1	1
8	60	26	1	0	0	0	0	1

DÉPISTAGE COGNITIF

Les patients atteints de MA comportementale/dysexécutive, de vcDFT et de MA amnésique typique étaient au même stade de maladie, comme le témoigne leur MMSE semblable (22,3 ; 22,1 ; et 23,5 en moyenne respectivement, p>0,05). Comparativement aux patients atteints de MA amnésique typique, ceux atteints de MA comportementale/dysexécutive avaient un score significativement plus élevé sur l'indice de mémoire du DCQ (19,3/30 contre 14,1/30) et un score plus bas sur l'indice de comportement (9,0/20 contre 14,8/30 ; p < .05). Cependant, il est intéressant de noter qu'il était impossible de distinguer les patients atteints de MA comportementale/dysexécutive de ceux atteints de vcDFT sur chacun des cinq indices cognitifs, y compris la mémoire (19,3/30 vs 20,3/30), visuospatiale (5,6/7 vs 4,8/7), exécutif (4,4/10 vs 4,4/10), langue (26,9/33 vs 25,4/33) et comportementale (9,0/20 vs 9,0/20) (tous p> 0,05 ; tableau 3).

Tableau 3. Comparaison neuropsychologique entre la MA comportementale/dysexécutive, la vcDFT et la MA amnésique typique

	MA comportementale/dysexécutive	**vcDFT**	**MA typique**
n	6	7	8
Mémoire (/30)	19,3*	20,3*	14,1*
Visuospatial (/7)	5,6	4,8	4,7
Exécutif (/10)	4,4	4,4	4,3
Langage (/33)	26,9	25,4	25,1
Comportement (/20)	9,0*	9,0*	14,8*
Total (/100)	65,2	62,5	62,3

* : difference significative, p<0,05

FDG-PET

Tous les patients inclus dans l'étude avec un diagnostic de MA comportementale/dysexécutive ou vcDFT ont effectué une TEP-FDG avec caractérisation visuelle et quantitative (figure 1). À la lecture visuelle, un hypométabolisme frontal évocateur de vcDFT au TEP-FDG était présent chez 50 % des patients (4/8, phénotype principalement dysexécutif), le reste présentant un hypométabolisme temporo-pariétal prédominant avec un métabolisme frontal normal ou légèrement diminué (phénotype principalement comportemental). L'hypométabolisme du cortex cingulaire postérieur n'était présent que chez trois patients à l'inspection visuelle (37,5 %). Sur les analyses quantitatives par sous-groupe des 70 ROI, les régions distinguant mieux la MA comportementale/dysexécutive de la MA amnésique typique étaient le cortex orbitofrontal, le gyrus orbital moyen, le gyrus orbital latéral et le gyrus temporal moyen ; et ceux qui distinguaient mieux la MA comportementale/dysexécutive de la vcDFT étaient les gyri temporal moyen, temporal inférieur et angulaire (tableau 4). Inversement, les régions distinguant mieux la vcDFT de la MA comportementale/dysexécutive étaient le pars opercularis du gyrus frontal inférieur, l'insula, le gyrus cingulaire antérieur et le noyau caudé. Cependant, aucune de ces différences n'a atteint un niveau de signification de p <0,05.

Tableau 4. Différences métaboliques à la TEP-FDG entre la MA comportementale/dysexécutive, la vcDFT et la MA amnésique typique

Structure	MA comportementale/dysexécutive	vcDFT	MA amnésique
n	8	8	10
MA comportementale/dysexécutive > vcDFT			
Gyrus temporal moyen	-2,70	-0,13	-0,86
Gyrus temporal inférieur	-1,71	0,41	-0,21
Gyrus angulaire	-1,97	-0,04	-1,56
Gyrus cingulaire postérieur	-2,20	-1,59	-2,75
MA comportementale/dysexécutive > MA amnésique			
Région orbitofrontale	-1,83	-2,03	0,54
Gyrus orbitaire médian	-1,76	-1,83	0,59
Gyrus orbitaire latéral	-1,53	-1,75	0,41
Gyrus temporal moyen	-2,70	-0,13	-0,86
vcDFT > MA comportementale/dysexécutive			
Pars opercularis du gyrus frontal inférieur	-1,09	-2,13	-0,15
Noyau caudé	-1,21	-2,42	-0,87
Gyrus cingulaire antérieur	-0,59	-2,07	-0,17
Insula	0,97	-1,21	0,42

Pour chaque patient, un score z a été attribué parmi 70 régions d'intérêt (ROI) en comparaison au métabolisme cérébral de 43 individus contrôle. Les nombres présentés sont les moyennes de ces scores z pour le métabolisme régional. Les régions présentées dans ce tableau sont les régions présentant l'écart le plus élevé de score z de métabolisme cérébral entre les groupes, parmi les 70 ROI. Aucune de ces différences n'atteint le seuil de signification de $p<0,05$.

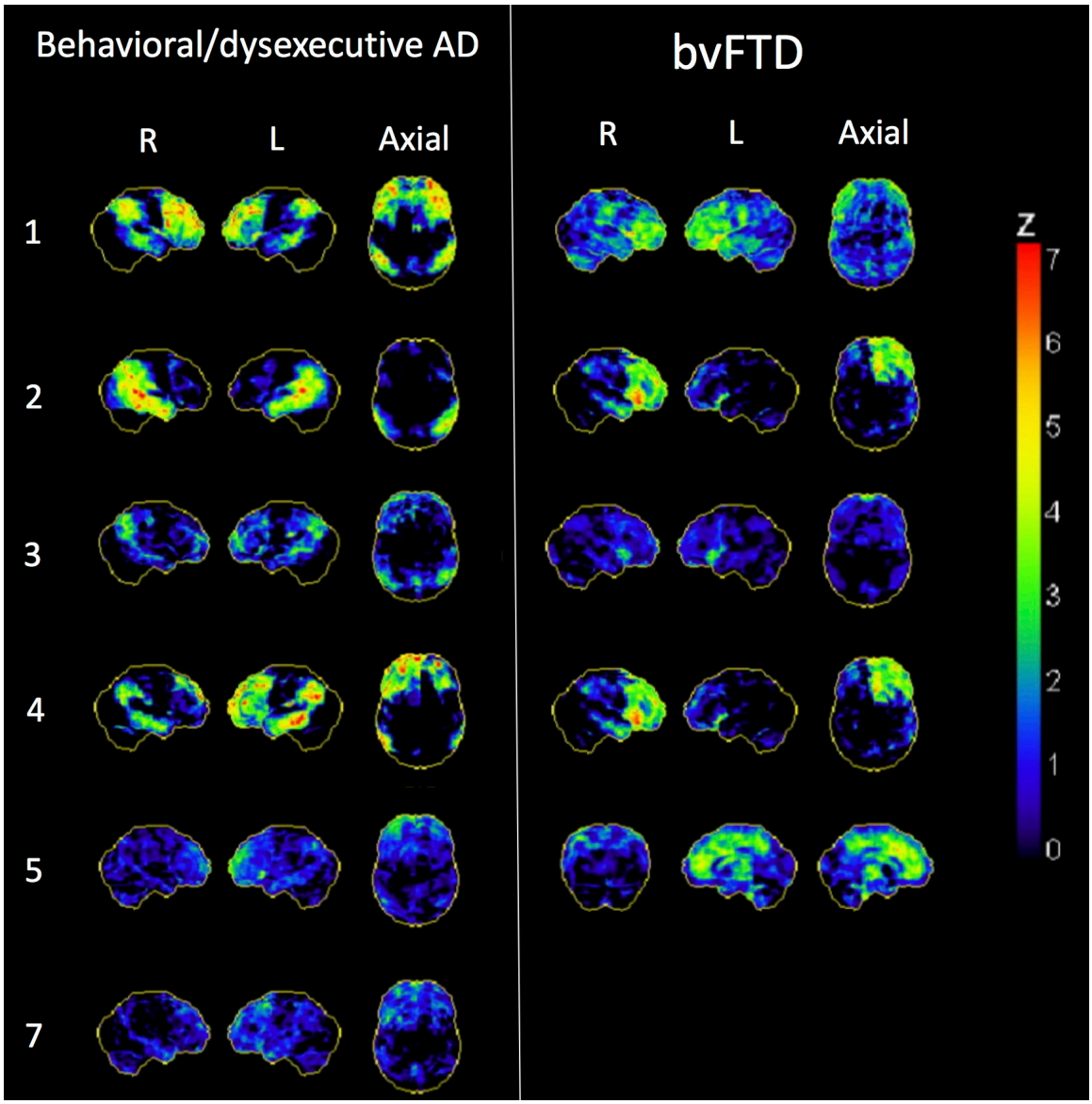


Figure 1. Projections 3D-SSP de TEP-FDG dans la variante comportementale/dysexécutive de la MA.

DISCUSSION

Bien que les variantes « frontales » ou « dysexécutive » de la MA soient désormais incluses dans les critères NIA et IWG, les évidences supportant que la MA comportementale/dysexécutive représente une entité clinicopathologique distincte demeurent rares. Dans cette étude, nous présentons une série de cas de huit patients diagnostiqués avec une MA comportementale/dysexécutive, fournissant une caractérisation clinique, neuropsychologique et neuro-métabolique à la TEP-FDG. Nous avons comparé la cohorte avec 8 patients avec vcDFT et 10 patients avec la MA typique. Depuis la première description de la MA « frontale » en 1999 chez

trois patients présentant des déficits frontaux disproportionnés et une charge d'enchevêtrement neurofibrillaire de protéine Tau plus élevée dans le cortex frontal (Johnson, Head et al. 1999), une proportion d'environ 5 à 20 % des patients ayant un diagnostic de vcDFT au cours de leur vie est systématiquement rapportée comme ayant une pathologie Alzheimer à l'autopsie et/ou biomarqueurs positifs pour l'amyloïde (Rascovsky, Hodges et al. 2011, Mendez, Joshi et al. 2013, Ossenkoppele, Pijnenburg et al. 2015). Ce chevauchement clinique crée une confusion diagnostique et plaide en faveur de l'utilisation clinique de biomarqueurs amyloïdes *in vivo* dans la démence à début précoce avec des présentations comportementales (Bensaidane, Beauregard et al. 2016). Deux études ont analysé la fréquence des caractéristiques cliniques de la démence frontale causée par la pathologie MA versus la DFT, ainsi que la sensibilité et la spécificité des critères diagnostiques consensuels pour la vcDFT. Mendez et collègues (2013) ont montré qu'un trouble de mémoire ou visuospatial concomitant plaide pour un diagnostic de MA comportementale/dysexécutive, par rapport au changement de personnalité davantage suggestif de vcDFT (Mendez, Joshi et al. 2013). De même, Vijverberg et al. (2016) ont montré que quoique la désinhibition, l'apathie et la perte d'empathie soient des symptômes sensibles à la pathologie DFT, le comportement persévérant, l'hyperoralité et le profil cognitif prédominant dysexécutif ont une spécificité plus élevée (Vijverberg, Dols et al. 2016). Notre série de cas souligne que certains patients atteints de la MA peuvent également présenter des changements de comportement généralement associés à la pathologie DFT (désinhibition, perte de conventions sociales, hyperoralité, etc.). De plus, dans notre cohorte, les caractéristiques cliniques et les tests neuropsychologiques des principaux domaines cognitifs étaient indiscernables entre la MA comportementale/dysexécutive et la vcDFT, ce qui suggère que l'évaluation clinique à elle seule n'est pas suffisante pour distinguer les deux entités. L'analyse quantitative du métabolisme cérébral régional sur TEP-FDG a mis en évidence des régions dont l'hypométabolisme peut suggérer une pathologie DFT (gyrus cingulaire antérieur, insula, noyau caudé, gyrus frontal inférieur) ou de MA comportementale/dysexécutive (gyrus temporal inférieur et moyen, gyrus angulaire) ; cependant, à l'examen visuel, la moitié des TEP-FDG de patients diagnostiqués par la suite avec une MA comportementale/dysexécutive présentaient des altérations suggérant une vcDFT. De même, dans une étude précédente, à peine 50 % des patients avec une MA comportementale/dysexécutive ont été évalués comme ayant une atrophie frontale prédominante suggérant une vcDFT à l'IRM (Ossenkoppele, Pijnenburg et al. 2015). Le gyrus cingulaire postérieur, une région couramment utilisée pour distinguer la MA des variantes cliniques de DFT (Minoshima, Foster et al. 1994, Minoshima, Giordani et al. 1997), ne faisait pas partie des trois régions les plus discriminantes entre la MA comportementale/dysexécutive et la vcDFT, autant à l'examen visuel qu'à l'analyse quantitative. Ces résultats suggèrent que l'utilité du gradient métabolique antérieur (lobes frontaux, cortex cingulaire antérieur, lobe temporal antérieur) à postérieur (cortex d'association postérieur, cortex cingulaire postérieur) pour distinguer la MA des

pathologies DFT (Foster, Heidebrink et al. 2007) s'applique également aux patients avec un profil comportemental/dysexécutif. Ces résultats sont également cohérents avec la plus grande étude de la MA comportementale/dysexécutive à ce jour, qui a montré une atrophie prédominante des régions temporo-pariétales dans la MA comportementale/dysexécutive, plutôt que l'atrophie frontale attendue (Ossenkoppele, Pijnenburg et al. 2015). Cela a amené les auteurs à renommer ce que l'on appelle la « variante frontale AD » en « variante comportementale/dysexécutive de la MA », car cette variante atypique pourrait ne pas impliquer les lobes frontaux autant que présumés initialement. Dans la même veine, Whitwell et al. avaient également montré que l'atrophie temporo-pariétale à l'IRM était indicative de la MA, quelle que soit la variante clinique - y compris un syndrome comportemental (Whitwell, Jack et al. 2011). Dans notre cohorte, les analyses régionales du métabolisme FDG entre les groupes cliniques ont révélé que de nombreux ROI montrant la plus grande différence entre la MA comportementale/dysexécutive et la MA amnésique typique étaient situés dans les lobes frontaux (région orbitofrontale, gyrus orbital, etc.) et temporaux (milieu gyrus temporal, gyrus temporal inférieur). Cette découverte suggère que la MA comportementale/dysexécutive est une variante clinique anatomique distincte de la MA avec une vulnérabilité sélective des réseaux cérébraux fronto-temporaux (Bergeron, Bensaidane et al. 2016).

L'interprétation de notre étude doit être nuancée à la lumière de ses limitations. Premièrement, l'absence de critères consensuels clairs pour la MA comportementale/dysexécutive crée une hétérogénéité dans la perception des cliniciens de cette entité d'un milieu clinique à l'autre, et même parmi les cliniciens d'un milieu donné. Par exemple, la distinction entre la MA avec symptômes neuropsychiatriques précoces et la MA comportementale/dysexécutive est difficile, et on ne sait toujours pas si l'atrophie et l'hypométabolisme à prédominance frontale doivent être considérés comme contributives à un diagnostic de MA comportementale/dysexécutive. Deuxièmement, l'utilisation d'un biomarqueur *in vivo* confirmant la physiopathologie de la MA (analyse TEP amyloïde ou analyse du LCR ; plutôt que l'autopsie) n'exclut pas la possibilité de pathologies mixtes, avec une pathologie DFT primaire et une pathologie amyloïde comorbide liée à l'âge (Bergeron, Gorno-Tempini et al. 2018, Bergeron, Ossenkoppele et al. 2018, Leijenaar, Groot et al. 2020). Néanmoins, les études d'autopsie des patients diagnostiqués avec la vcDFT au cours de la vie rapportent systématiquement une proportion de patients atteints de pathologie Alzheimer primaire, sans preuve de pathologie DFT (Rascovsky, Hodges et al. 2011, Mendez, Joshi et al. 2013, Ossenkoppele, Pijnenburg et al. 2015). De plus, les patients atteints de la MA comportementale/dysexécutive dans notre cohorte étaient très jeunes (moins de 60 ans en moyenne), ainsi la pathologie amyloïde liée à l'âge est moins probable (Jansen, Ossenkoppele et al. 2015, Bergeron, Ossenkoppele et al. 2018, Leijenaar, Groot et al. 2020). Troisièmement, notre étude avait une faible taille d'échantillon et, par conséquent, des différences au niveau du groupe dans l'hypométabolisme régional entre la vcDFT, la MA comportementale/dysexécutive et la MA

amnésique n'ont pas atteint le seuil de signification statistique. Étant donné que notre étude était descriptive et ne visait pas spécifiquement à évaluer les propriétés diagnostiques de la TEP-FDG, nos résultats doivent être considérés comme des preuves préliminaires suggérant l'utilité de la TEP-FDG pour prédire la pathologie sous-jacente chez les patients atteints d'un syndrome frontal.

CONCLUSION

Certains patients atteints d'un syndrome frontal progressif montrent des biomarqueurs amyloïdes positifs *in vivo*, donc reçoivent généralement un diagnostic de MA comportementale/dysexécutive. Notre série de huit cas confirmés par biomarqueurs de MA comportementale/dysexécutive s'ajoute à la littérature en définissant un sous-ensemble de patients atteints de la MA avec des caractéristiques cliniques rappelant de manière frappante la vcDFT. L'évaluation des principales sphères cognitives n'a pas permis de distinguer la MA comportementale/dysexécutive de la vcDFT, et l'analyse régionale du métabolisme cérébral à la TEP-FDG suggère des régions discriminantes aidant à distinguer les deux entités. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour valider les caractéristiques cliniques et radiologiques de la MA comportementale/dysexécutive afin d'aider les cliniciens à prédire la pathologie sous-jacente des patients présentant un syndrome du lobe frontal progressif. L'évaluation de la cognition sociale peut représenter une avenue prometteuse et est actuellement testée dans notre institution.

CHAPITRE 3 : ÉTUDE MULTICENTRIQUE SUR LA CARACTÉRISATION DE L'APHASIE PRIMAIRE PROGRESSIVE LIÉE À LA MA

Manuscrit **:** **Bergeron, D.**, Gorno-Tempini, M.L., Rabinovici, G.D., (…), Laforce, R.J., Visser, P.J. (2018). Ossenkoppele R. Prevalence of amyloid-β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. Ann. Neurol. Nov_ 84(5), 729-740.

RÉSUMÉ

Cette étude multicentrique inclut 1251 patients avec APP et au moins une mesure de la pathologie amyloïde (TEP, LCR ou autopsie) provenant de 36 cliniques de recherche de la mémoire à travers le monde. Elle est le fruit d'une collaboration entre le VUmc Alzheimercentrum aux Pays-Bas et la Clinique de la mémoire de la University of California in San Francisco (UCSF) aux États-Unis. Cette étude a permis de clarifier la relation entre la classification des APP en trois variantes et la pathologie sous-jacente : la variante logopénique étant associée avec la pathologie amyloïde et les variantes sémantique et non fluente associées à la pathologie DFTL. Cette étude a aussi mis en évidence que la présence de pathologie amyloïde dans des variantes associées avec la pathologie DFTL survient typiquement chez des individus âgés, selon une distribution semblable à celle de la positivité amyloïde chez des individus cognitivement sains, suggérant que la positivité aux biomarqueurs puisse être comorbide à une pathologie DFTL primaire chez ces patients.

ABSTRACT

Objective: To estimate the prevalence of amyloid positivity, defined by positron emission tomography (PET)/cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers and/or neuropathological examination, in primary progressive aphasia (PPA) variants.

Methods: We conducted a meta-analysis with individual participant data from 1,251 patients diagnosed with PPA (including logopenic [lvPPA, n = 443], nonfluent [nfvPPA, n = 333], semantic [svPPA, n = 401], and mixed/unclassifiable [n = 74] variants of PPA) from 36 centers, with a measure of amyloid-β pathology (CSF [n = 600], PET [n = 366], and/or autopsy [n = 378]) available. The estimated prevalence of amyloid positivity according to PPA variant, age, and apolipoprotein E (ApoE) ε4 status was determined using generalized estimating equation models.

Results: Amyloid-β positivity was more prevalent in lvPPA (86%) than in nfvPPA (20%) or svPPA (16%; $p < 0.001$). Prevalence of amyloid-β positivity increased with age in nfvPPA (from 10% at age 50 years to 27% at age 80 years, $p < 0.01$) and svPPA (from 6% at age 50 years to 32% at age 80 years, $p < 0.001$), but not in lvPPA ($p = 0.94$). Across PPA variants, ApoE ε4 carriers were more often amyloid-β positive (58.0%) than noncarriers (35.0%, $p < 0.001$). Autopsy data revealed Alzheimer disease pathology as the most common pathologic diagnosis in lvPPA (76%), frontotemporal lobar degeneration-TDP-43 in svPPA (80%), and frontotemporal lobar degeneration-TDP-43/Tau in nfvPPA (64%).

Interpretation: This study shows that the current PPA classification system helps to predict underlying pathology across different cohorts and clinical settings and suggests that age and ApoE genotype should be considered when interpreting amyloid-β biomarkers in PPA patients.

INTRODUCTION

L'aphasie progressive primaire (APP) est un syndrome clinique caractérisé par une détérioration progressive du langage dans le cadre d'une dégénérescence focale du réseau linguistique de l'hémisphère dominant. Bien qu'elle ait été décrite pour la première fois à la fin du XIX^{e} siècle par Pick et Déjérine et Serieux, la notion d'aphasie isolée et progressive dans le contexte d'une affection neurodégénérative n'a fait l'objet d'une attention scientifique plus large qu'en 1982 avec les observations pionnières du D^{r} Mesulam (Mesulam 1982). Depuis, la nosologie des APP constitue un champ d'investigation actif. Le premier ensemble de critères diagnostiques pour l'APP définissait deux variantes - « l'aphasie progressive non fluide » et « l'aphasie sémantique avec agnosie associative » (Neary, Snowden et al. 1998) - qui étaient incluses sous la rubrique de la dégénérescence fronto-temporo-lobaire (DFTL). En conséquence, la pathologie amyloïde β (Aβ) (caractéristique neuropathologique de la maladie d'Alzheimer [MA]) observée à l'autopsie chez les patients atteints d'APP a été initialement considérée comme un processus comorbide lié à l'âge (Mesulam 1987, Mesulam 2001). En 2004, Gorno-Tempini collègues ont défini une troisième variante (« logopénique ») de l'APP (vlAPP), qui était principalement due à la MA (Gorno-Tempini, Dronkers et al. 2004). La forte prévalence de la positivité amyloïde β dans la vlAPP a été confirmée par imagerie moléculaire (Rabinovici, Jagust et al. 2008), contribuant à son étiquetage comme « variante langagière de la MA ». Cependant, d'autres études ont montré une prévalence élevée de pathologie de la MA à l'autopsie dans l'aphasie progressive non fluide et, dans une moindre mesure, dans la démence sémantique (Greene, Patterson et al. 1996, Galton, Patterson et al. 2000, Alladi, Xuereb et al. 2007, Mesulam, Wicklund et al. 2008, Rohrer, Rossor et al. 2012, Mesulam, Weintraub et al. 2014, Ohm, Fought et al. 2020). Les incohérences entre la variante nouvellement décrite et les critères existants de l'APP - par exemple le chevauchement entre les critères de Neary de 1998 pour l'aphasie progressive non fluide (Neary, Snowden et al. 1998) et les descriptions initiales de l'aphasie logopénique (Gorno-Tempini, Dronkers et al. 2004) - sont devenus une source croissante de confusion pour les cliniciens et les chercheurs. Pour améliorer l'uniformité dans le diagnostic de l'APP et la fiabilité des résultats de la recherche, un groupe de recherche international a élaboré en 2011 un ensemble complet de critères diagnostiques pour l'APP (Gorno-Tempini, Hillis et al. 2011). Sur la base de profils linguistiques spécifiques, trois variantes distinctes ont été proposées : une variante non fluide (vnfAPP), caractérisée par un agrammatisme et une apraxie de la parole, avec une épargne relative de la compréhension et de la dénomination ; une variante sémantique (vsAPP), caractérisée par une perte du sens des mots et des objets, avec un discours fluide et grammaticalement correct ; et une variante logopénique (vlAPP), définie par un manque du mot et une atteinte de la répétition (Gorno-Tempini, Hillis et al. 2011).

Sur la base de ces critères actualisés, des études clinico-pathologiques ont montré que la pathologie de la MA sous-tend la majorité des cas de la vlAPP, tandis que la vnfAPP et la vsAPP sont généralement causés par la pathologie de la dégénérescence lobaire frontotemporale (DFTL) (Mesulam, Wicklund et al. 2008, Rabinovici, Jagust et al. 2008, Deramecourt, Lebert et al. 2010, Grossman 2010, Rohrer, Rossor et al. 2012, Mesulam, Weintraub et al. 2014, Botha, Duffy et al. 2015, Spinelli, Mandelli et al. 2017, Ohm, Fought et al. 2020). Cependant, malgré l'application des critères cliniques consensuels de Gorno-Tempini, la prévalence de la pathologie Aβ - soit mesurée à l'autopsie (Mesulam, Wicklund et al. 2008, Mesulam, Rogalski et al. 2014, Spinelli, Mandelli et al. 2017) ou en utilisant des biomarqueurs in vivo tels que l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) ou la tomographie par émission de positrons (TEP) (Rabinovici, Jagust et al. 2008, Botha, Duffy et al. 2015, Matias-Guiu, Cabrera-Martin et al. 2015) - est demeurée très variable dans les études monocentriques des variantes d'APP : de 57 à 100 % dans la vlAPP, de 0 à 46 % dans la vnfAPP et de 0 à 33 % dans la vsAPP. Étant donné une prévalence estimée de 3,0/100 000 habitants pour l'APP, une approche multicentrique est essentielle pour surmonter les problèmes de puissance statistique. Nous avons donc effectué une méta-analyse individuelle des patients incluant 1 251 patients avec APP provenant de 36 centres de démence. L'objectif principal était de fournir des estimations de la prévalence de la pathologie Aβ (déterminée à l'autopsie, au LCR et/ou à la TEP) pour chaque variante de l'APP. Dans des analyses secondaires, nous avons évalué les relations entre la positivité Aβ et les principaux facteurs de risque de dépôt d'Aβ, notamment l'âge et la présence d'un allèle Apolipoprotein E (ApoE) ε4. De plus, dans un sous-ensemble de patients disposant de données d'autopsie, nous avons évalué la prévalence de substrats neuropathologiques dans les différentes variantes d'APP.

PATIENTS ET MÉTHODES

CENTRES PARTICIPANTS

Nous avons effectué des recherches dans les bases de données MEDLINE et Web of Science pour trouver des biomarqueurs (TEP et/ou LCR) ou des études d'autopsie chez des patients atteints d'APP. 1 012 titres et résumés ont été examinés, résultant en 37 cohortes uniques pour lesquelles nous avons contacté l'auteur correspondant de l'étude afin d'obtenir des données primaires. De plus, nous avons contacté les principaux chercheurs des centres de démence connus pour être impliqués dans la recherche sur les APP et la DFT n'ayant pas publié un article sur la question spécifique de la pathologie Aβ dans les APP. Au total, nous avons demandé aux chercheurs de 42 centres de fournir des données au niveau des participants sur le statut Aβ, l'âge, le sexe, l'éducation, la neutralité, le statut APOE ε4, le score au Mini-Mental State Examination (MMSE) et le score à l'échelle de la Clinical Dementia Rating (CDR). Six centres ont refusé ou n'ont pas répondu. Ainsi, 36 cohortes furent incluses pour analyse. Nous avons demandé aux

contributeurs d'envoyer leurs données publiées et non publiées. Chaque centre participant disposait d'une autorisation d'un comité d'éthique local pour utiliser les données cliniques anonymisées des patients dans le cadre d'études cliniques rétrospectives.

Collecte et opérationnalisation des données

Les informations sur les procédures d'étude, extraites de la publication ou fournies par la personne-contact de l'étude, ont été utilisées pour créer un ensemble commun de variables.

Sélection des patients

Les patients devaient remplir les critères de base de l'APP, c'est-à-dire que le trouble du langage devait être la caractéristique clinique d'apparition la plus précoce et la principale cause d'atteinte d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne au moins pendant les deux premières années après le début de la maladie (Gorno-Tempini, Hillis et al. 2011). Les patients ont été classés par les centres contributeurs selon les critères de consensus des APP : vlAPP, vnfAPP, vsAPP, APP mixte (APP-M ; rempli les critères pour plus d'une variante de l'APP) ou APP-non-classifié (APP-NC ; ne remplit pas les critères pour aucune variante spécifique malgré le respect des critères de base pour l'APP). En raison de la petite taille des échantillons, nous avons agrégé les groupes APP-M et APP-NC en un seul groupe « APP-M/NC ». Étant donné que les critères actuels de l'APP ont été publiés en 2011, nous avons demandé aux centres contributeurs de reclassifier les patients diagnostiqués avant 2011 selon le cadre de diagnostic actuel en examinant rétrospectivement les dossiers des patients, y compris les informations cliniques et d'imagerie (c'est-à-dire l'imagerie par résonance magnétique structurelle [IRM] et/ou tomographie par émission de positrons au ^{18}F-fluorodésoxyglucose [TEP-FDG] à l'exclusion des biomarqueurs Aβ et des résultats d'autopsie. Tous les diagnostics ont été posés localement en utilisant un bilan clinique spécifique au site. Conformément aux critères consensuels des APP, l'imagerie structurelle et fonctionnelle pouvait être utilisée pour préciser le diagnostic clinique. Pour minimiser le biais de circularité, nous avons souligné que les contributeurs devraient fournir leur diagnostic de travail préalable à la complétion d'un biomarqueur d'amyloïde (TEP ou analyse de LCR). Cependant, puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective, il n'existe aucune mesure fiable pour vérifier si ceci a été respecté pour tous les cas.

Procédures TEP et LCR

Les examens TEP ont été dichotomisés (Aβ+ ou Aβ-) en utilisant des seuils quantitatifs ou des lectures visuelles selon la méthode utilisée localement pour chaque centre de l'étude. De même, les mesures du LCR ont été dichotomisées (Aβ+/Aβ-) en utilisant des seuils spécifiques au centre de provenance. Lorsque la TEP était réalisée à des fins cliniques, les spécialistes de médecine nucléaire n'étaient généralement pas aveugles au diagnostic clinique. Au total, 93 patients disposaient de plusieurs mesures de la pathologie Aβ (62 TEP + LCR, 19 TEP + autopsie, 12 LCR + autopsie), avec une concordance de 92 % entre les modalités. Les patients étaient notés Aβ+ si au moins une des modalités révélait la présence d'une positivité Aβ.

Données d'autopsie

Les cas d'autopsie ont été évalués par des neuropathologistes certifiés conformément aux directives de la National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA [(Hyman, Phelps et al. 2012)) pour l'évaluation neuropathologique de la MA. Tous les centres ont fourni une mesure de la pathologie amyloïde. De plus, certains centres ont fourni le stade Braak et le diagnostic neuropathologique de la MA. Les patients ont été dichotomisés (Aβ+/Aβ-) en fonction de leur score de plaque Thal Aβ (c'est-à-dire la phase Thal ≥3) et/ou des critères CERAD (c'est-à-dire un diagnostic de MA définitive, probable ou possible, indiquant des plaques neuritiques modérées à fréquentes). Dans 10/13 études d'autopsie (234/378 patients), l'évaluation neuropathologique a également inclus le dépistage d'autres pathologies, y compris les pathologies Tau (maladie de Pick, dégénérescence corticobasale [DCB], paralysie supranucléaire progressive [PSP]), les pathologies de la protéine 43 se liant à l'ADN TAR (TDP-43 ; type A, B ou C) (Mackenzie, Neumann et al. 2011)), le α synucléine (démence à corps de Lewy [DLB]), la maladie cérébrovasculaire, la maladie des grains argyrophiles, les prions et la DFTL-FUS. Certains patients ont été analysés avant la découverte des sous-types de TDP et ont donc été codés sans spécification TDP (TDP-U). La pathologie Aβ était considérée comme « comorbide » lorsqu'elle était combinée à une autre pathologie à part entière (DFTL-TDP, tauopathie primaire) en l'absence d'une densité significative de plaque neuritique (score CERAD) ou de pathologie Tau (stade Braak) totalisant une probabilité « élevée » ou « modérée » de MA.

Mesures cliniques et tests génétiques

Le score au Mini-Mental State Examination (MMSE) était disponible pour 945 patients atteints d'APP (76 %). Des informations sur le génotype APOE étaient disponibles pour 487 patients (39 %). L'âge et le sexe étaient disponibles pour 1 167 (93 %) et 1 203 (96 %) patients, respectivement.

Analyses statistiques

Les caractéristiques de base ont été comparées à l'aide de l'analyse de la variance, des tests de Fisher exact et de Pearson $\chi 2$, le cas échéant. À l'instar des méta-analyses précédentes (Jansen, Ossenkoppele et al. 2015, Ossenkoppele, Jansen et al. 2015), des modèles d'équations d'estimation généralisées (utilisant le logiciel SPSS [IBM], version 23.0) ont été utilisés pour estimer les probabilités de positivité Aβ. Les équations d'estimation généralisées ont été utilisées, car ils permettent l'analyse de données corrélées binaires. Par conséquent, les données à l'échelle des participants de toutes les cohortes peuvent être modélisées tout en tenant compte simultanément des patients au sein des cohortes. Une fonction de lien logit pour le résultat binaire avec une structure de corrélation échangeable était censée tenir compte de la corrélation intra-étude. Les analyses ont été menées en utilisant la population totale de l'étude, sauf indication contraire. L'analyse principale a été réalisée avec le diagnostic et l'âge comme variables indépendantes.

Nous avons testé les interactions bidirectionnelles entre les variables, et ces variables ont été conservées dans le modèle s'ils étaient significatifs au test statistique de Wald. Le statut APOE ε4 a été ajouté au modèle dans l'analyse secondaire d'un sous-ensemble de patients (487/1125). La pente de chaque variante de l'APP en fonction de l'âge a été comparée à celle des patients atteints de la MA probables (principalement à prédominance amnésique) (n = 1359) et d'individus cognitivement normaux (n = 2914), dérivée de nos méta-analyses précédentes (Jansen, Ossenkoppele et al. 2015, Ossenkoppele, Jansen et al. 2015).

Le degré d'hétérogénéité de la prévalence de la positivité amyloïde entre les cohortes a été évalué à l'aide de la statistique I^2 (générée par une méta-analyse à effets aléatoires dans le logiciel STATA [StataCorp] version 14). Une valeur statistique I^2 supérieure à 50 % indique une hétérogénéité substantielle. Le niveau de signification a été fixé à α bilatéral = 0,05. GraphPad Prism (logiciel GraphPad) version 6.0 a été utilisé pour les figures.

RÉSULTATS

Un total de 1 251 patients diagnostiqués avec APP (vlAPP [n = 443], vnfAPP [n = 333], vsAPP [n = 401], APP-M/NC [n = 74]) et une mesure de la pathologie Aβ (LCR [n = 600]), TEP [n = 366] ou autopsie [n = 378]) ; 93 cas avec ≥2 modalités) ont été inclus dans 36 centres (tableau 1). Environ un tiers de ces cas (425/1 125 ; 34 %) figuraient dans des publications précédentes (eTable 1).

DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES

L'âge moyen à la mesure de la pathologie Aβ était de 67,3 ± 8,1 dans la cohorte totale d'APP (tableau 1). Les patients avec vsAPP étaient légèrement plus jeunes que ceux avec d'autres variantes d'APP. Le sexe était réparti également entre toutes les variantes d'APP, sauf dans l'APP-M/NC où les femmes étaient sous-représentées (30/74, 40,5 %). Dans toutes les variantes d'APP, les patients étaient en moyenne très instruits (13,8 ± 4,5 ans). Conformément à la proportion observée dans la population en général (68/809, 8,4 %), patients étaient gauchers ou ambidextres. Le statut « non-droitier » était plus répandu dans la vsAPP (10,8 %) que dans la vnfAPP (4,7 % ; p <0,05). La prévalence de l'allèle APOE ε4 était plus élevée dans la vlAPP (42,1 %) que dans la vsAPP (26,3 %) et la vnfAPP (20,2 %), et plus élevée dans l'APP-M/NC (37,2 %) que dans la vnfAPP. Le score au MMSE était plus faible chez les vlAPP (21,0 ± 6,1) et APP-M/NC (21,0 ± 5,5) que dans les vsAPP (23,2 ± 6,1) et les vnfAPP (24,0 ± 5,7).

Tableau 1. Caractéristiques de la cohorte

	vlAPP (n=443)	**vnfAPP (n=333)**	**vsAPP (n=401)**	**APP-M/NC (n=74)**	**APP total (n=1,251)**
Âge, moyenne (écart-type), années	67,6 (7,9)[b]	68,7 (8,4)[d]	65,3 (7,7)	69,3 (8,3)	67,3 (8,1)
Âge, médiane (étendue), années	68 (40-94)	69 (45-90)[d]	65 (44-86)	71 (49-83)	67 (40-94)
Groupes d'âge, nombre (%), années					
<50	1 (0)	3 (1)	5 (1)	1 (1)	10 (1)
50-59	73 (17)	37 (12)	82 (22)	9 (12)	201 (17)
60-69	176 (41)	121 (40)	181 (50)	21 (28)	499 (43)
70-79	153 (36)	118 (39)	86 (24)	32 (43)	389 (33)
80+	25 (6)	24 (7)	12 (3)	7 (10)	68 (6)
Sexe (% de femmes)	48.0	46.2	53.6	40.5	49.0
Éducation, Moyenne (écart-type), années	13,8 (5,2)	13,7 (4,0)	13,7 (4,0)	13,5 (4,2)	13,8 (4,5)
MMSE/30, Moyenne (écart-type_)	21,0 (6,1)	24,0 (5,7)[c]	23,2 (6,1)[e]	21,0 (5,5)	22,5 (6,1)
Latéralité (% non-droitier)	8,1	4,7	10,8[f]	12,8	8,4
ApoE4, porteur/non-porteur (%ApoE4+)	67/92 (42,1)[a,b]	26/103 (20,2)	41/115 (26,3)	16/27 (37,2)	150/337 (30,8)
Modalité % TEP/LCR/Autopsie	34 [b]/52 [a]/22	33 [d]/39/37[c,d]	26/51[f]/28	4/43/58	29/48/30

Les variables en intervalle furent comparées en utilisant des tests de t indépendants, et les variables nominales avec le test de Fisher ou le test de χ^2 t.
a – vlAPP > vnfAPP,
b – vlAPP > vsAPP
c – vnfAPP > vlAPP
d – vnfAPP > vsAPP
e – vsAPP > vlAPP
f – vsAPP > vnfAPP

Prévalence de la positivité Aβ selon le diagnostic

Environ la moitié (43,4 %) de tous les patients atteints d'APP étaient Aβ positifs. La prévalence de la pathologie Aβ était plus élevée dans la vlAPP (85,6 %) que dans la vnfAPP (19,5 %) et la vsAPP (15,7 %) (p <0,001). 36/74 (48,6 %) des APP-M/NC étaient Aβ +.

Prévalence de la positivité Aβ par modalité

La prévalence de la pathologie Aβ dans les variantes de l'APP était concordante dans les trois modalités (toutes p> 0,05), excepté pour une positivité Aβ plus élevée dans le LCR que le PET dans la vsAPP (p <0,05) et une tendance vers une positivité Aβ plus élevée à la TEP que l'autopsie dans la vlAPP (p = 0,09, figure 1). 93 patients ont eu une mesure de pathologie Aβ dérivée de plus d'une modalité, avec un taux de concordance de 92 %.

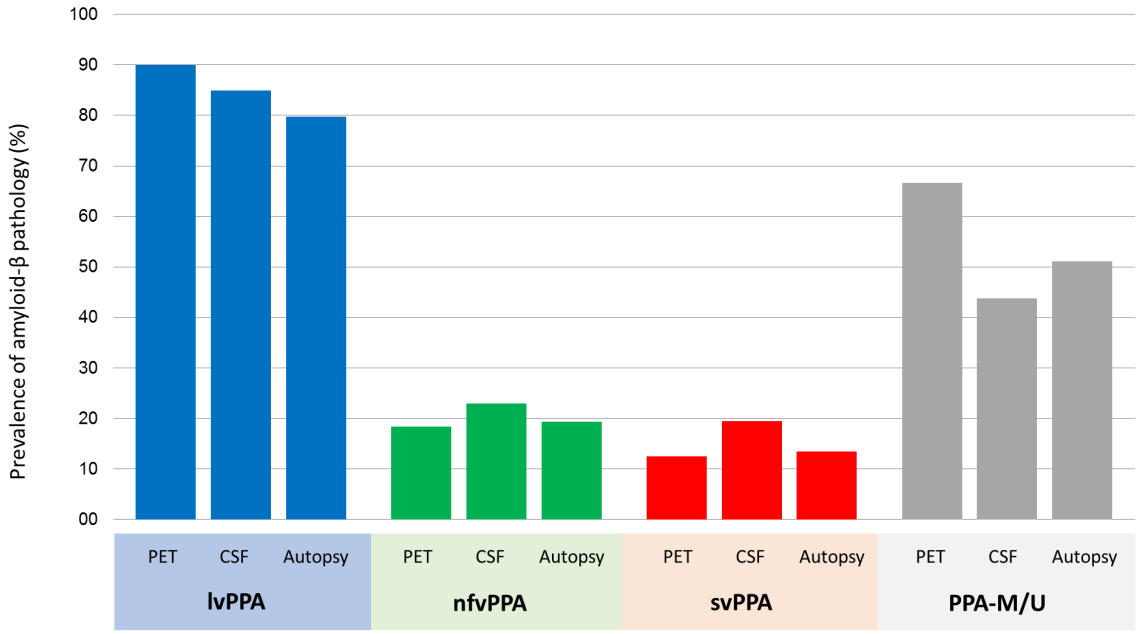


Figure 1. Prévalence de la pathologie Aβ dans les variantes d'APP, par modalité.

Prévalence de la pathologie Aβ selon l'âge

La prévalence estimée de la pathologie Aβ à travers les tranches d'âge pour les variantes de l'APP est présentée dans le tableau 2. Dans l'échantillon total, les patients avec APP positifs pour l'Aβ étaient plus âgés que les patients avec APP Aβ-négatifs (68,4 ± 7,8 vs 66,4 ± 8,2, p <0,001). Au sein des variantes d'APP, les patients Aβ-positifs avec vnfAPP, vsAPP et APP-M/NC étaient plus âgés que les patients Aβ-négatifs avec ces mêmes variantes (70,8 ± 8,3 vs 68,2 ± 8,3, 69,0 ± 6,5 vs, 64,5 ± 7,7, 71,4 ± 7,4 vs 67,3 ± 8,6, tous p <0,05). Les analyses d'équations d'estimation

générales ont révélé que la positivité Aβ augmentait avec l'âge dans la vnfAPP et la vsAPP (p <0,001), mais pas dans la vlAPP (p = 0,94) ou APP-M/NC (p = 0,09, figure 2). La pente pour les patients atteints de vlAPP ressemblait étroitement à celle des patients atteints de la MA probable (n = 1359) (Ossenkoppele, Jansen et al. 2015), tandis que les pentes pour la vsAPP et la vnfAPP chevauchaient fortement la pente pour les individus cognitivement normaux (n = 2914) (Jansen, Ossenkoppele et al. 2015) (figure 2).

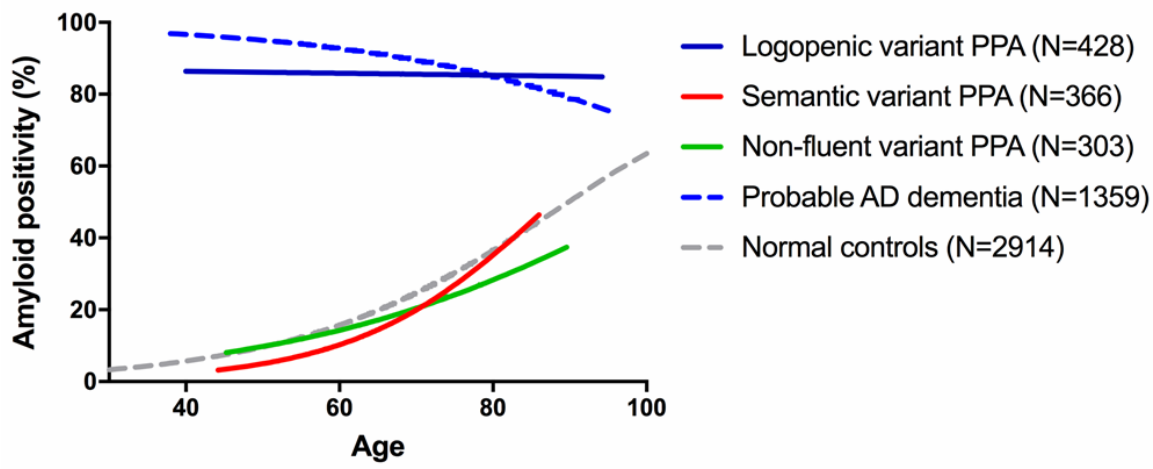


Figure 1. Prévalence de la pathologie Aβ dans les variantes d'APP, selon l'âge.

Prevalence estimate amyloid-β positivity based on GEE analyses.

Note: data for normal controls and typical AD dementia come from the Amyloid PET Study Group (Jansen, Ossenkoppele et al. 2015, Ossenkoppele, Jansen et al. 2015)

Tableau 2. Prévalence de la pathologie Aβ dans les variantes d'APP, selon différents groupes d'âge

Âge		vlAPP	vnfAPP	vsAPP	MA	Contrôles
	n	17	21	25	63	426
50	Prévalence	86	10	6	95	10
	Intervalle de confiance à 95 %	72-94	5-20	3-10	91-97	7-14
	n	131	79	156	373	618
60	Prévalence	86	15	11	93	16
	Intervalle de confiance à 95 %	77-92	10-23	7-16	90-95	12-20
	n	200	129	137	505	1097
70	Prévalence	86	20	19	90	25
	Intervalle de confiance à 95 %	80-90	15-27	14-25	87-92	20-29
	n	71	66	45	356	643
80	Prévalence	85	27	32	85	37
	Intervalle de confiance à 95 %	78-90	20-36	22-43	81-89	31-43
	n	9	8	3	62	129
90	Prévalence	85	35	46	79	50
	Intervalle de confiance à 95 %	72-93	23-49	30-62	70-85	41-59
	n	428	303	366	1359	1614
Total	Prévalence	86	18	15	89	24
	Intervalle de confiance à 95 %	76-91	13-34	10-29	86-92	19-29

Prévalence de la positivité Ab selon le statut APOE

Dans toutes les variantes d'APP, les porteurs du gène APOE ε4 étaient plus souvent positifs pour l'Aβ (58,0 %) que les non-porteurs (35,0 %, p <0,001). Au sein des groupes diagnostiques, les analyses d'équations d'estimation généralisées ont révélé un effet de l'APOE sur la prévalence de la positivité amyloïde dans la vnfAPP (p <0,05), mais pas dans la vlAPP (p = 0,54), la vsAPP (p = 0,06) et l'APP-M/NC (p = 0,30).

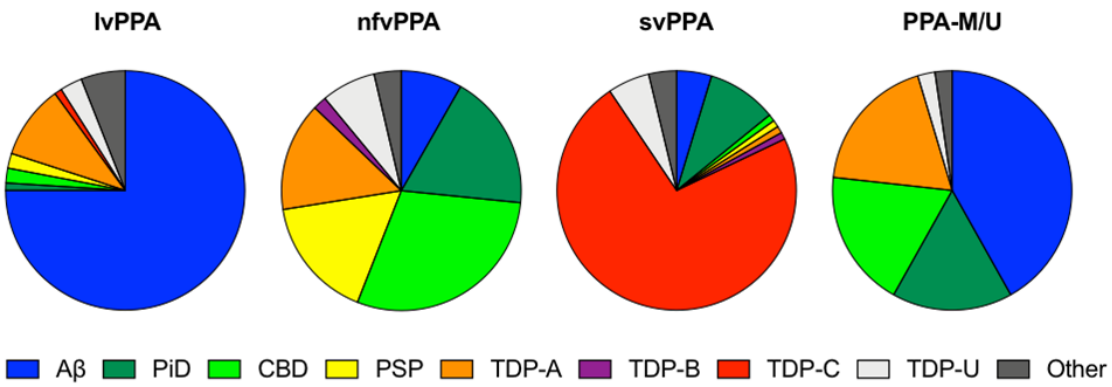
Neuropathologie dans les différentes variantes d'APP

Les résultats d'autopsie étaient disponibles pour 357 patients avec APP (99 vlAPP, 109 vnfAPP, 106 vsAPP et 43 APP-M/NC, figure 3). La plupart des patients atteints de vlAPP avaient une pathologie Alzheimer primaire (76 %), plus rarement, les patients avec vlAPP démontraient une pathologie DFTL TDP (14 %, principalement de type A) ou d'une pathologie DFTL Tau (5 % ; figure 3). Les patients atteints de vnfAPP ont montré la pathologie la plus hétérogène parmi les variantes de l'APP. La plupart des patients atteints de vnfAPP avaient une DFTL avec une pathologie Tau primaire (64 %) - soit une dégénérescence corticobasale (DCB, 29 %), une paralysie supranucléaire progressive (PSP, 17 %) ou une maladie de Pick (18 %) - suivi d'une pathologie DFTL TDP (24 %, principalement de type A) ou Alzheimer (8 %). La grande majorité des patients atteints de vsAPP avaient une pathologie TDP (80 % ; principalement de type C [73 %]), certains patients présentant une pathologie Tau (11 %) ou Alzheimer (5 %). L'APP-M/NC était divisé entre les pathologies DFTL Tau (35 %), DFTL TDP (21 %) et Alzheimer (42 %). La présence de pathologie DFTL Tau, DFTL TDP-C et Alzheimer était associée à des phénotypes d'APP particuliers : 77/78 (99 %) des patients avec DFTL TDP-C avaient un diagnostic clinique de vsAPP, 75/107 (70 %) des cas avec pathologie Alzheimer avaient un vlAPP et 70/102 (69 %) des patients avec DFTL Tau avaient une vnfAPP. En revanche, la pathologie DFTL TDP de type A était associée à des profils linguistiques hétérogènes (parmi 35 cas de pathologie TDP-A, 10 avaient une vlAPP, 16 une vnfAPP, 1 une vsAPP et 8 une APP-M/NC). La pathologie Aβ était souvent comorbide (plutôt que l'étiologie causale) avec une pathologie Tau/TDP primaire dans la vnfAPP (10/19 [53 %] des cas Aβ +) et vsAPP (5/10 [50 %]), mais pas dans la vlAPP (5/79 [6 %]) et l'APP-M/NC (4/22 [18 %]). Certains cas d'APP présentaient des pathologies atypiques telles que la maladie de Creutzfeld-Jackob (2/357), la démence à corps de Lewy (9/357), la maladie des grains argyrophiles, la démence vasculaire (1/357), la FTLD-FUS (1/357) et la tauopathie gliale (« globular glial tauopathy » 2/357).

ÉVALUATION DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ LIÉE À L'ÉTUDE

Selon la statistique I^2, il n'y avait pas d'hétérogénéité substantielle dans la prévalence de la positivité Aβ entre les centres participants pour les variantes d'APP (vlAPP [29,6 %, X^2 = 42,64], vnfAPP [28,9 %, X^2 = 37,96], vsAPP [13,5 %, X^2 = 33,53], APP-M/NC [2,2 %, X^2 = 12,27], tous p> 0,05).

A



B

Variant	Amyloid-β		FTLD Tau			TDP-43				Other
	Primary	Co-morbid	PiD	CBD	PSP	TDP-A	TDP-B	TDP-C	TDP-U	
lvPPA (n=99)	75	5	1	2	2	10	-	1	3	CJD, DLB (4), VaD
nfvPPA (n=109)	9	10	20	32	18	16	2	-	8	CJD, DLB (2), FTLD-FUS
svPPA (n=106)	5	5	10	1	1	1	1	77	6	AGD, DLB, GGT (2)
PPA-M/U (n=43)	18	4	7	8	-	8	-	-	1	DLB (2)
Total (n=357)	107	23	38	43	21	35	3	78	18	AGD, CJD (2), GGT (2), DLB (9), VaD, FTLD-FUS

Figure 3. Résultats d'autopsie dans les différentes variantes d'APP.

Abbreviations: AGD : argyrophilic grain disease; CBD : corticobasal degeneration; CJD : Creutzfeld-Jackob disease; DLB: dementia with Lewy bodies; GGT: globular glial tauopathy; lvPPA: logopenic variant PPA; nfvPPA; non-fluent variant of PPA; PiD: Pick's disease; PPA-M/U: mixed/unclassifiable PPA; PSP : progressive supranuclear palsy; svPPA : semantic variant of PPA; TDP : TAR DNA-binding protein 43; TDP-U : TDP unclassified ; VaD: vascular dementia.

DISCUSSION

Dans cette étude multicentrique impliquant 1251 patients diagnostiqués avec l'APP et une mesure de la pathologie Aβ (LCR, TEP ou autopsie), nous avons constaté que la positivité Aβ est plus répandue dans la vlAPP (86 %) que dans la vnfAPP (20 %) ou la vsAPP (16 %). La probabilité de positivité Aβ augmente avec l'âge dans la vnfAPP et la vsAPP, selon une courbe très similaire à celle des sujets cognitivement normaux (Jansen, Ossenkoppele et al. 2015). À l'inverse, la probabilité de positivité Aβ ne change pas significativement à travers les tranches d'âge dans la vlAPP, avec une courbe de positivité amyloïde selon l'âge essentiellement superposable à celle observée dans la MA typique (Ossenkoppele, Jansen et al. 2015). De plus, les patients atteints de vsAPP et de vnfAPP porteurs d'un allèle à risque majeur pour la MA sporadique (c'est-à-dire APOE ε4) étaient plus souvent Aβ positifs que les non-porteurs. Ces résultats démontrent l'utilité du nouveau système de classification (Gorno-Tempini, Hillis et al. 2011) pour prédire la pathologie sous-jacente de l'APP dans divers contextes cliniques et suggèrent que l'âge et le génotype APOE devraient être pris en compte lors de l'interprétation des biomarqueurs Aβ chez les patients atteints d'APP.

Dans les études monocentriques précédentes, la prévalence de la pathologie Aβ détectée à l'aide de biomarqueurs in vivo ou d'examen neuropathologique chez les patients présentant des variantes distinctes d'APP était très différente : de 57 à 100 % dans lv vlAPP, de 0 à 46 % dans la vnfAPP et de 0 à 33 % dans la vsAPP (Mesulam, Wicklund et al. 2008, Rabinovici, Jagust et al. 2008, Grossman 2010, Rohrer, Rossor et al. 2012, Ohm, Fought et al. 2020). Cette méta-analyse qui utilise les données individuelles des participants de 36 centres a montré que la pathologie Aβ était présente chez la grande majorité des patients atteints de vlAPP (86 %) et dans une minorité de cas de vnfAPP (20 %) et de vsAPP (16 %). De plus, les données d'autopsie de 357 patients atteints d'APP ont révélé que la pathologie Alzheimer est en effet le principal moteur de la vlAPP (76 %), tandis que la pathologie DFTL TDP et DFTL Tau sont les plus répandus dans la vsAPP et vnfAPP respectivement. Ces résultats sont cohérents avec la notion de vulnérabilité sélective des réseaux neuronaux à des protéinopathies spécifiques, selon laquelle la pathologie Alzheimer présente un tropisme pour les régions cérébrales temporo-pariétales postérieures, la pathologie Tau pour les réseaux fronto-striataux et la pathologie TDP-C pour le pôle temporal (Warren, Rohrer et al. 2013). Lorsque ces pathologies se distribuent avec une latéralisation vers l'hémisphère dominant, des syndromes cliniques anatomiques d'APP peuvent émerger. Il a été suggéré que le fait d'être gaucher ou que les troubles développementaux (p. ex., la dyslexie) peuvent augmenter la vulnérabilité de l'hémisphère dominant aux troubles neurodégénératifs (Rogalski, Johnson et al. 2008, Brambati, Ogar et al. 2009). Dans cette étude multicentrique, la proportion de non-droitiers était similaire parmi les variantes d'APP et cohérente avec la population en général (Miller, Mandelli et al. 2013). Aucune donnée n'était disponible pour les troubles d'apprentissage dans notre cohorte. Les données sur la latéralité n'étaient disponibles que dans 25/36 centres pour 809/1

251 patients (65 %) et n'ont pas été évaluées de manière approfondie à l'aide d'un questionnaire sur la latéralité, ainsi les « droitiers forcés » peuvent donc être un facteur de confusion potentiel. Les études d'association à l'échelle du génome (GWAS) pourraient éclairer les contributeurs potentiels à la vulnérabilité de l'hémisphère dominant dans l'APP. De même, une récente étude d'association à l'échelle du génome dans l'atrophie corticale postérieure (la « variante visuelle de la MA ») a révélé des associations avec des gènes impliqués dans le développement du système visuel et la dégénérescence rétinienne (Bergeron, Bensaidane et al. 2016).

Cette étude souligne qu'il faut interpréter les biomarqueurs amyloïdes avec prudence dans les variantes d'APP. Plusieurs de nos données suggèrent que la pathologie Aβ peut être un processus lié à l'âge dans la vsAPP et la vnfAPP, la comorbide à la pathologie DTFL primaire (c'est-à-dire TDP-43 ou 3R/4 R Tau). Premièrement, il y a une forte augmentation de la positivité Aβ dans les syndromes cliniques principalement associés à des pathologies non-Alzheimer (c'est-à-dire vnfAPP et vsAPP) avec la présence de deux principaux facteurs de risque de MA sporadique (à savoir le vieillissement et l'APOE ε4). Deuxièmement, les pentes d'augmentation de la positivité Aβ en fonction de l'âge dans la vnfAPP et vsAPP (figure 2) ressemblent fortement à celles des personnes âgées cognitivement normales (Jansen, Ossenkoppele et al. 2015). Enfin, nos résultats d'autopsie ont montré que plus de la moitié des patients avec la vnfAPP/vsAPP Aβ-positifs présentent une pathologie DFTL concomitante, contre seulement 6 % des patients avec la vlAPP Aβ-positifs (figure 3), ce qui est cohérent avec plusieurs séries de cas montrant que des biomarqueurs Aβ positifs n'indiquent pas nécessairement que le syndrome clinique est dû à la pathologie de la MA (Bergeron, Ossenkoppele et al. 2018, Laforce, Soucy et al. 2018). Des résultats antérieurs ont montré que l'allèle APOE4 était un facteur de risque de positivité amyloïde, mais pas de diagnostic neuropathologique de la MA chez les patients atteints d'APP (Mesulam, Wicklund et al. 2008, Mesulam, Weintraub et al. 2014). Cela a des ramifications cliniques potentielles, car la probabilité accrue *a priori* de détecter une pathologie Aβ (comorbide) chez les patients âgés et/ou les porteurs d'APOE ε4 doit être prise en compte lors de l'interprétation des biomarqueurs Aβ chez les patients atteints d'APP. Par exemple, chez les patients plus âgés ayant un profil clinique clair de vnfAPP ou de vsAPP, une TEP amyloïde positive doit être interprétée avec prudence, car la TEP amyloïde a une valeur prédictive positive plus faible pour la neuropathologie de la MA chez ces patients (Bergeron, Ossenkoppele et al. 2018). D'autre part, il est possible que la pathologie Aβ associée à l'âge ne représente pas seulement qu'un confondant diagnostic, car des données récentes suggèrent qu'elle est associée à une plus grande probabilité d'expression clinique de différents syndromes de démence (Leijenaar, Groot et al. 2020).

Outre la possibilité de pathologies mixtes, il existe plusieurs autres explications pour les résultats de biomarqueurs inattendus dans l'APP (p. ex., la vlAPP Aβ-négative ou la vnfAPP/vsAPP Aβ-positive). Premièrement, les corrélations cliniques pathologiques imparfaites peuvent refléter le

tropisme incomplet des protéines pathogènes pour des réseaux cérébraux spécifiques, car les protéinopathies surviennent parfois dans des nœuds en dehors de leurs réseaux typiques (Warren, Rohrer et al. 2013). Des études récentes ont montré que les patients avec la vlAPP présentaient des caractéristiques cliniques et des déficits hypométaboliques au [^{18}F] FDG-PET qui diffèrent selon le statut amyloïde, suggérant qu'une évaluation clinique et anatomique plus approfondie des patients avec la vlAPP pourrait aider à mieux prédire la pathologie sous-jacente (Matias-Guiu, Cabrera-Martin et al. 2015, Whitwell, Duffy et al. 2015). Deuxièmement, les biomarqueurs *in vivo* pourraient éventuellement avoir fourni des résultats faussement positifs ou faussement négatifs. Ceci n'est probablement qu'une explication partielle, cependant, car les évaluations TEP et LCR correspondent bien à l'examen neuropathologique (Clark, Pontecorvo et al. 2012, Murray, Lowe et al. 2015, Salloway, Gamez et al. 2017), et les trois modalités ont fourni des résultats similaires dans cette étude. Enfin, des corrélations cliniques pathologiques imparfaites pourraient être causées par des diagnostics erronés ou par une interprétation variable des critères cliniques. La mise en œuvre de tests standardisés pour évaluer les principales caractéristiques linguistiques de l'APP (p. ex., la répétition, l'agrammatisme, la compréhension) pourrait aider à augmenter la fiabilité inter-évaluateurs du diagnostic de l'APP. Par exemple, les patients atteints de la vlAPP peuvent réussir à répéter des phrases courtes et simples (et donc être diagnostiqués avec APP-NC), mais présenteraient des déficits lors de tâches de répétition plus complexes (Leyton, Savage et al. 2014).

Les critères consensuels de l'APP ont capturé la grande majorité des profils linguistiques des patients dans cette étude. Seuls 5,9 % avec l'APP n'ont pas pu être classifiés dans l'une des trois variantes, soit parce qu'ils avaient des phénotypes non classifiables (n = 40) ou mixtes (n = 34). Le phénotype non classifiable incluait principalement des patients présentant un manque du mot et déficit de dénomination qui ne correspondaient pas aux critères de la vlAPP en raison de l'absence d'un trouble de répétition. La plupart des patients avec un phénotype mixte présentaient des caractéristiques essentielles de plusieurs variantes d'APP, par exemple une combinaison d'agrammatisme et de déficits de compréhension. De même, certains patients qui correspondaient à la variante sémantique ou non fluide/agrammatique remplissaient également les critères de la vlAPP. La prévalence des phénotypes mixtes/non classifiables est concordante avec la plupart des grandes cohortes publiées à ce jour (Mesulam, Weintraub et al. 2014, Botha, Duffy et al. 2015, Utianski, Botha et al. 2019). Les pathologies hétérogènes trouvées à l'autopsie de l'APP-M/NC suggèrent que les ambiguïtés de la classification actuelle de l'APP ne peuvent pas être facilement résolues par l'ajout d'une quatrième variante clinique. Il convient de noter que les patients présentant un phénotype pur d'apraxie progressive primaire de la parole (Josephs, Duffy et al. 2012, Josephs, Duffy et al. 2014) n'ont pas été inclus dans l'étude s'ils ne remplissaient pas les critères de base de l'APP. Beaucoup de patients inclus dans la vnfAPP présentaient une apraxie de la parole prédominante, mais présentaient également des troubles du langage (agrammatisme,

difficultés d'écriture/lecture) compatibles avec l'APP. Enfin, les scores MMSE étaient plus faibles dans la vlAPP (21,0 ± 6,1) et l'APP-M/NC (21,0 ± 5,5) que dans la vsAPP (23,2 ± 6,1) et la vnfAPP (24,0 ± 5,7). Cela est cohérent avec des rapports précédents suggérant que les patients atteints d'APP avec pathologie Alzheimer sous-jacente ont une plus grande déficience de mémoire, visuospatiale et exécutive que les autres variantes de l'APP (Gorno-Tempini, Dronkers et al. 2004, Mesulam, Wicklund et al. 2008, Mesulam, Rogalski et al. 2014, Mesulam, Weintraub et al. 2014).

Les points forts de cette étude comprennent la grande taille de l'échantillon (n = 1 251) provenant de 36 centres de recherche et l'inclusion de diverses mesures de la pathologie Aβ (LCR, TEP et autopsie). Notre étude a également des limites. Premièrement, en raison de la nature rétrospective de l'étude, il subsiste un risque inhérent de biais de circularité, le résultat des biomarqueurs influençant la classification diagnostique (ou vice versa) en raison d'hypothèses préexistantes concernant les corrélations cliniques pathologiques. Bien que nous ayons souligné que les centres contributeurs devaient fournir le diagnostic de travail des patients avant l'étude des biomarqueurs (c'est-à-dire à l'aveugle du statut Aβ), nous ne pouvons pas confirmer de manière certaine que cela ait été respecté dans tous les centres. De même, comme certains examens ont été effectués sur une base clinique – impliquant que les lecteurs n'étaient pas aveugles au diagnostic clinique – nous ne pouvons pas exclure que la connaissance du diagnostic clinique ait influencé l'interprétation visuelle de la TEP dans certains cas limites. Des études prospectives sont nécessaires pour atténuer ces biais potentiels de circularité. Deuxièmement, les différences de bilan clinique entre les centres – avec une utilisation variable de l'évaluation neuropsychologique, de l'orthophonie et de l'imagerie structurelle et fonctionnelle – ont possiblement eu une influence sur la classification des patients. L'évaluation clinique des patients atteints d'APP, uniformément appliquée et au niveau de la recherche, aurait probablement entraîné une corrélation clinique pathologique plus forte (Spinelli, Mandelli et al. 2017). D'un autre côté, notre étude a pu évaluer le système de classification actuel dans un large éventail de contextes cliniques. Troisièmement, les méthodes d'acquisition et d'interprétation de la TEP et du LCR n'étaient pas harmonisées entre les cohortes (p. ex., différents traceurs TEP, étapes d'analyse du LCR, procédures neuropathologiques). Nous avons résolu ce problème en utilisant les mesures d'interprétation locale du centre d'attache. Fait important, les statistiques I^2 n'ont pas révélé d'hétérogénéité significative entre les centres en ce qui concerne la positivité amyloïde dans les différentes variantes APP. De plus, les analyses post hoc n'ont montré aucune différence significative entre les modalités. Quatrièmement, pour interpréter cette étude, certaines caractéristiques de l'échantillon doivent être prises en compte. Par exemple, la plupart des patients ont visité des centres de référence tertiaires et étaient très instruits (13,8 ans en moyenne). Enfin, étant donné que la majorité des travaux antérieurs sur l'APP se sont concentrés sur le spectre DFTL, les informations sur le génotype APOE n'étaient disponibles que dans environ 40 % de l'échantillon.

En conclusion, cette étude multicentrique permet d'affiner notre compréhension des corrélations cliniques pathologiques chez les patients atteints d'APP. Des travaux supplémentaires sur l'imagerie clinique, structurelle et fonctionnelle ainsi que les caractéristiques génétiques du PPA sont nécessaires pour accroître nos connaissances sur la pathogenèse de l'APP. Ceci améliorera la précision du diagnostic d'APP et l'identification de l'étiologie sous-jacente, ce qui conduira à une inclusion plus précise et plus efficace des participants dans les essais cliniques avec des agents modificateurs de la maladie conçus pour réduire la pathologie cérébrale Aβ, Tau et/ou TDP-43. En outre, il serait indiqué de mener un essai multicentrique prospectif évaluant le bénéfice potentiel des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans la vlAPP et d'autres variantes d'APP l'Aβ positive. Comme pour la plupart des troubles rares (prévalence : 3,0/100 000) (Gabelle, Dumurgier et al. 2013, Magnin, Demonet et al. 2016), l'APP bénéficiera d'une étroite collaboration entre les chercheurs dans le monde entier pour obtenir une taille d'échantillon suffisante.

PROJET ADDITIONNEL POUR L'OBJECTIF 1 :

Ce travail doctoral s'articule autour de six articles scientifiques publiés avec l'équipe de la Clinique interdisciplinaire de la mémoire. Néanmoins, plusieurs autres travaux connexes aux objectifs de ce travail méritent d'être mentionnés. Certains de ces travaux n'ont pas été inclus, car ils couvraient un sujet qui n'était pas directement contributoire aux objectifs de ce travail doctoral, ou ils ont été publiés en tant que co-auteurs plutôt que comme auteur principal.

Ces travaux feront l'objet d'une mention résumée dans le corps du texte. La référence de l'article et son abrégé en anglais (« abstract ») seront intégrés dans les annexes de la thèse.

MANUSCRIT SUPPLÉMENTAIRE 1

Leijenaar, J.F., Groot, C., Sudre, C.H., **Bergeron, D.**, Leeuwis, A.E., Cardoso, M.J., Carrasco, F.P., Laforce, R. Jr., Barkhof, F., van der Flier, W.M., Scheltens, P., Prins, N.D., Ossenkoppele, R. (2020). Comorbid amyloid-β pathology affects clinical and imaging features in VCD. *Alzheimers Dement. Feb*., 16(2), 354-364.

Dans l'étude 3, nos résultats suggèrent que plusieurs patients avec une variante de démence frontotemporale, comme la vsAPP ou vnfAPP, peuvent avoir une déposition co-morbide d'amyloïde-β, liée à l'âge et à l'allèle ε4 de l'apolipoprotéine E4, sans que cette pathologie cause le syndrome clinique. Ces patients seraient dans la « phase silencieuse » du continuum de déposition de l'amyloïde, qui est estimée à environ 20 ans chez les individus normaux (Villemagne, Burnham et al. 2013, Jack, Wiste et al. 2019). Néanmoins, il faut envisager la possibilité que cette pathologie co-morbide contribue au phénotype clinique, et qu'elle doive être traitée même si elle n'est pas la cause primaire du trouble neurocognitif. La détermination d'une pathologie non-amyloïde primaire est difficile à identifier durant la vie, étant donné l'absence de biomarqueurs spécifiques aux pathologies associées à la DFT (TDP-43, maladie de Pick). Le trouble neurocognitif vasculaire, par contre, peut être identifié par des mesures semi-quantitatives mesurées à l'IRM. Lors de mon séjour au VUmc Alzheimercentrum à Amsterdam, nous avons donc lancé une étude rétrospective sur 218 patients avec troubles neurocognitifs vasculaires. La banque de donnée du VUmc Alzheimercentrum était idéale pour ce type d'étude, car tous les patients ont une IRM haute résolution avec analyse semi-quantitative des marqueurs de trouble neurocognitif vasculaire et un biomarqueur de l'amyloïde (ponction lombaire chez la majorité des patients). Chez ces patients, nous avons examiné la performance aux tests neuropsychologiques standardisées et effectué des analyses quantitatives sur l'atrophie de la matière grise et la quantité et distribution des anomalies de la substance blanche. Une pathologie vasculaire plus importante était associée à une atteinte des fonctions exécutives et des symptômes neuropsychiatriques (apathie, dépression), tandis que la pathologie amyloïde était associée à des performances moindres aux tests de mémoire (voir figure 1). Une trouvaille intrigante de cette étude était que la quantité d'anomalie de substance blanche était moins élevée dans les cas Aβ+ que dans les Aβ- pour les troubles neurocognitifs vasculaires mineurs, mais à l'inverse plus élevés dans les cas Aβ+ que dans les Aβ pour les troubles neurocognitifs majeurs. Ceci suggère que dans les phases précoces de la maladie, les pathologies vasculaires et amyloïde sont vraisemblablement indépendants dans leur développement et leur influence sur les fonctions cognitives ; mais que dans les phases avancées, la pathologie amyloïde influence davantage les anomalies d'imagerie associées au trouble neurocognitif vasculaire (notamment les anomalies de la substance blanche), possiblement

dû à l'angiopathie amyloïde. L'étude n'a pas tout à fait permis d'élucider la question en ce qui concerne l'indication de traitement de la pathologie amyloïde co-morbide, mais elle a permis de clarifier les relations entre les pathologies vasculaires et amyloïdes chez les individus avec troubles neurocognitifs majeurs versus mineurs.

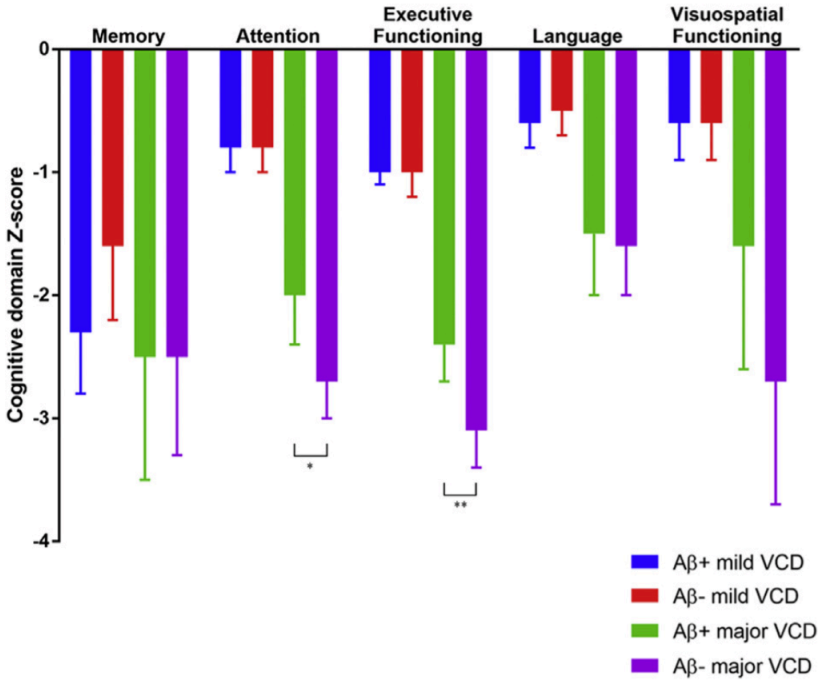


Figure 1. Différences aux tests neuropsychologiques dans les sous-groupes de patients avec trouble neurocognitifs vasculaires. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne de score z dans les sphères cognitives (score composite), ajusté pour le sexe et l'âge.

* : Différence statistiquement significative à P<.05,

** : Significant difference at P<.01.

MANUSCRIT SUPPLÉMENTAIRE 2

Poulin, S.P., **Bergeron, D.**, Dickerson, B.C. (2017). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Risk Factors, Neuroanatomical Correlates, and Outcome of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* 60(2), 483-493.

Dans l'étude 2, nous définissons une variante de la MA associée à des déficits prédominants dans les sphères exécutives et comportementales. Une des critiques de notre étude et des autres études sur cette variante de MA est qu'il est bien connu que la MA est associée à une variété de symptômes neuropsychiatriques, qui sont inclus dans l'échelle Neuropsychiatric Inventory (NPI). Je me suis intéressé à la prévalence et la sévérité de ces symptômes neuropsychiatriques dans la MA « typique » via une étude de patients inclus dans la banque de données ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) initiée par Dr. Stéphane Poulin lors de son fellowship en neuropsychiatrie à l'Université Harvard avec le Dr. Bradford Dickerson. Chez 181 patients inclus dans l'étude ADNI avec un diagnostic de MA, nous avons analysé les résultats à l'échelle NPI pour les symptômes neuropsychiatriques et les tests neuropsychologiques à plusieurs intervalles sur 24 mois, ainsi qu'une analyse quantitative de l'atrophie régionale à l'IRM. L'étude démontre notamment que les individus avec une histoire personnelle de maladie psychiatrique ont une probabilité plus élevée de développer des symptômes neuropsychiatriques durant la MA ; et que les patients avec symptômes neuropsychiatriques présentent une détérioration cognitive plus rapide dans le temps en moyenne (voir figure 1). Ces travaux sont importants, car ils contribuent à définir le spectre de symptômes neuropsychiatriques associés à la MA typique, qui doivent être considérés pour son diagnostic et son traitement.

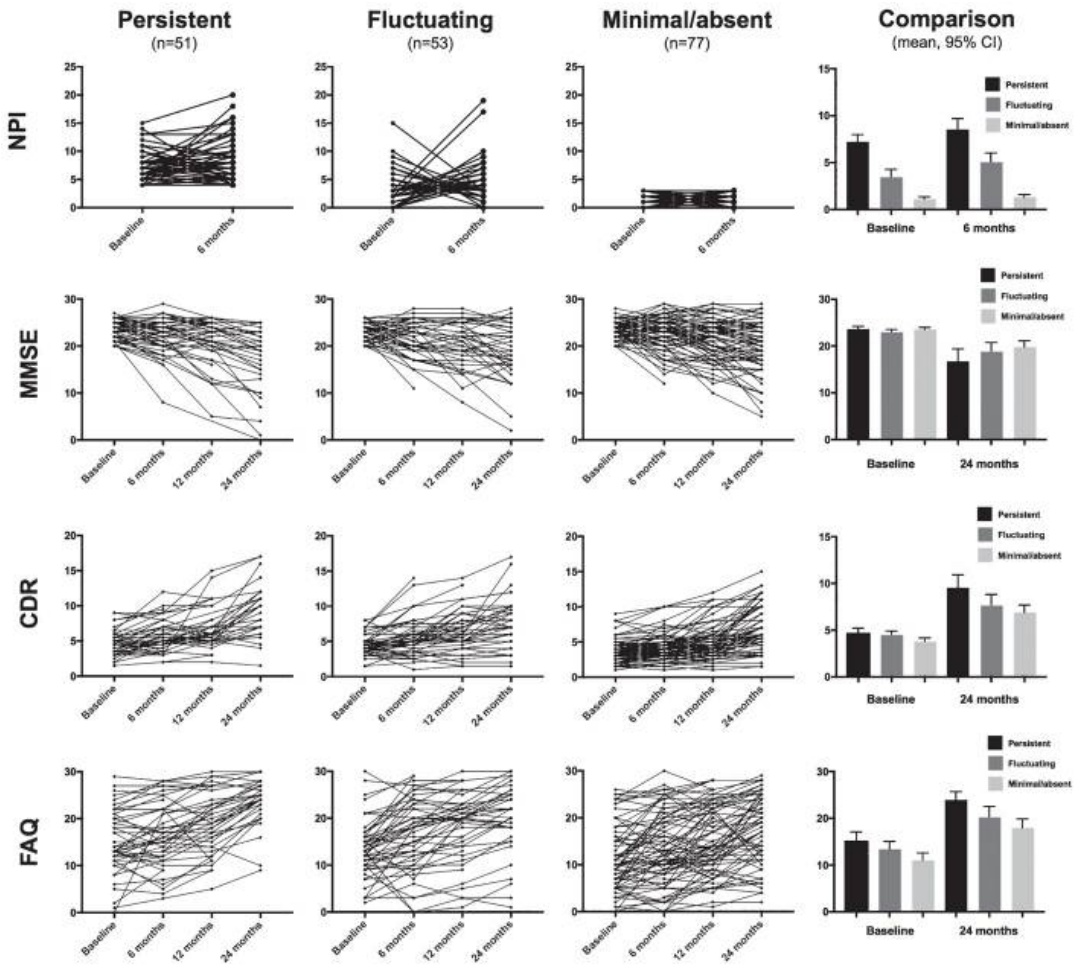


Figure 1. Trajectoire des patients avec une MA associée à des symptômes neuropsychiatriques persistants, fluctuants ou minimaux et absents, notamment sur les échelles NPI (Neuropsychiatric Inventory ; symptômes neuropsychiatriques), MMSE (Mini-Mental State Examination ; fonction cognitive), CDR (Clinical Dementia Rating ; atteinte fonctionnelle), FAQ (Functional Activities Questionnaire ; atteinte fonctionnelle).

MANUSCRIT SUPPLÉMENTAIRE 3

Bergeron, D., Verret, L., Potvin, O., Duchesne, S., Laforce, R. Jr. (2016). When the left brain's away, the right will play – Emergent artistic proficiency in primary progressive apraxia of speech. *Cortex.* Mar 76, 125-7.

Dans l'étude 3, nous nous intéressons aux patients avec un diagnostic d'APP, qui peuvent ensuite être classifiées parmi les différentes variantes. Néanmoins, certains patients présentent des troubles prédominants dans la production motrice du langage (apraxie du langage), sans atteinte des aspects cognitifs du langage (agrammatisme, manque du mot, trouble de la compréhension, répétition, etc.); ce syndrome a été nommé l'apraxie primaire progressive de la parole (« primary progressive apraxia of speech » [PPAOS]) (Josephs, Duffy et al. 2012). Ces patients ont été exclus de notre étude sur les APP, car ils ne correspondent pas aux critères de base de l'APP. Néanmoins, quelques patients évalués à la CIME présentaient ce phénotype de PPAOS. Nous avons publié un rapport de cas pour l'un de ces patients; il s'agissait à ce moment du 14^{e} cas publié de ce syndrome rare qu'est le PPAOS. Cette patiente a présenté un phénotype initial d'apraxie primaire du langage, qui s'est aggravé, après quoi des éléments de vnfAPP et de syndrome corticobasal se sont ajoutés avec le temps. Ceci est concordant avec l'évolution décrite dans d'autres publications (Josephs, Duffy et al. 2014). Le cas présente également un intérêt, car il suggère l'émergence d'un talent artistique (généralement associé aux régions temporo-pariétales postérieures droites) dans le contexte d'une dégénération du lobe frontal gauche. Nous suggérons qu'il s'agit d'un phénomène de facilitation fonctionnelle paradoxale, par lequel une lésion neurologique cause l'émergence paradoxale de capacités par réduction de l'inhibition d'une région fonctionnellement connectée. Cette hypothèse est supportée par des résultats de TEP-FDG, qui montrent un hypermétabolisme relatif des régions temporo-pariétales postérieures droites, concomitant à un hypométabolisme frontal gauche.

MANUSCRIT SUPPLÉMENTAIRE 4

Bergeron, D., Poulin, S., Laforce, R. Jr. (2018). Cognition and anatomy of adult Niemann-Pick disease type C: Insights for the Alzheimer field. *Cogn. Neuropsychol.* Jun, 35(3-4), 209-222.

Dans l'introduction du manuscrit, nous soulignons que l'évaluation du trouble neurocognitif vise également à exclure la possibilité de causes rares et causes traitables de troubles cognitifs, qui ne sont pas des maladies neurodégénératives. L'une de ces maladies est la maladie de Niemann-Pick de type C, qui peut se présenter par des troubles cognitifs ou neuropsychiatriques à l'âge adulte. Plusieurs patients rencontrent des délais diagnostics importants, ce qui est dramatique, car un traitement est accessible pour freiner le déclin neurologique. Notre article est une revue narrative sur la maladie de Niemann-Pick de type C, les atteintes cognitives et neurologiques associées (voir figure 1), ainsi que sur ses liens pathophysiologiques avec la MA. Ce projet s'intègre dans le cadre global de ce travail doctoral, car la maladie de Niemann-Pick type C fait partie du diagnostic différentiel des troubles neurocognitifs précoces rencontrés à la clinique de recherche de la mémoire. Nous suggérons que le développement de la pathologie Tau dans cette pathologie de régulation des lipides contribue à notre compréhension de la pathophysiologie de la MA.

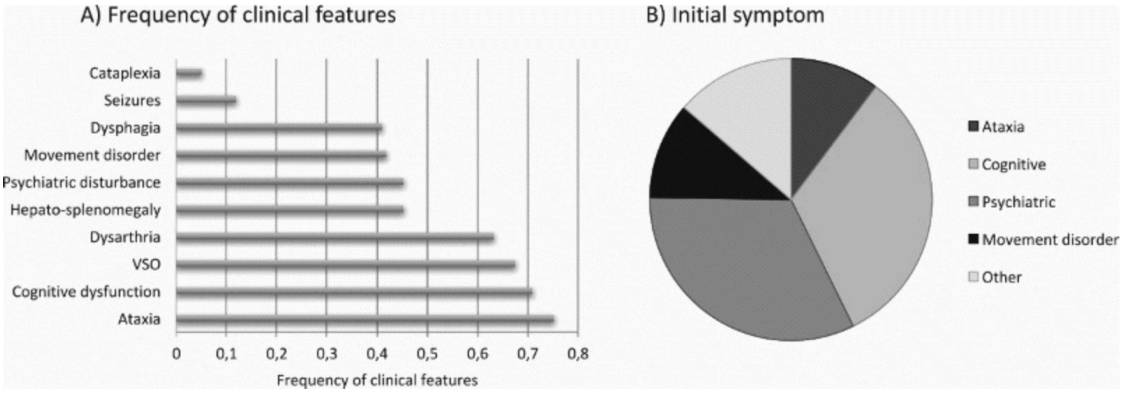


Figure 1. Fréquence des symptômes neurologiques dans la maladie de Niemann-Pick de type C.

OBJECTIF 2 - OPTIMISER L'UTILISATION ET L'INTERPRÉTATION D'OUTILS POUR AMÉLIORER LE DIAGNOSTIC DES TROUBLES NEUROCOGNITIFS ATYPIQUES

L'objectif 1 de ce travail doctoral visait à améliorer notre compréhension et caractérisation des variantes atypiques de trouble neurocognitif. Ultimement, l'amélioration de notre compréhension en ce regard peut permettre de mieux reconnaître les différents syndromes cliniques anatomiques et prédire la pathologie sous-jacente. Néanmoins, nous avons soulevé que certains patients présentent des phénotypes cliniques que l'on peut difficilement classifier à l'aide des critères cliniques existants, et que certains syndromes cliniques anatomiques peuvent être causés par une variété de pathologies distinctes. Dans ce contexte, l'utilisation de tests diagnostiques plus performants tels que l'imagerie moléculaire (TEP-FDG) et les biomarqueurs in vivo (analyse du LCR, TEP-amyloïde) permet d'améliorer le diagnostic de ces patients avec troubles neurocognitifs atypiques. Il s'agit du deuxième objectif de ce travail doctoral.

CHAPITRE 4 : INTERPRÉTATION D'UN HYPOMÉTABOLISME DU GYRUS CINGULAIRE POSTÉRIEUR À LA TEP-FDG DANS LES VARIANTES NON AMNÉSIQUES DE LA MA.

Manuscrit **Bergeron, D.**, Beauregard, J.M., Guimond, J., Soucy, J.P., Verret, L., Poulin, S., Matias-Guiu, J.A., Cabrera-Martíne, M.N., Bouchard, R.W., Laforce, R. Jr. (2020). Posterior cingulate cortex hypometabolism in non-amnestic variants of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 77(4), 1569-1577.

RÉSUMÉ Dans cette étude, nous analysons la prévalence et la valeur diagnostique de l'hypométabolisme du gyrus cingulaire postérieur à la TEP-FDG dans les variantes non amnésiques de la MA. Nous analysons la TEP-FDG de 66 patients avec troubles neurocognitifs atypiques ainsi qu'une mesure in vivo de la pathologie amyloïde (TEP, LCR). Nous concluons que l'hypométabolisme du gyrus cingulaire postérieur, de façon isolée, représente une valeur diagnostique limitée pour la distinction entre les variantes non mnésiques de la MA et celles de DFT.

ABSTRACT

Background: Hypometabolism of the posterior cingulate cortex (PCC) is an important diagnostic feature of late-onset, amnestic Alzheimer's disease (AD) measured with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET). However, it is unclear whether PCC hypometabolism has diagnostic value in young-onset, non-amnestic variants of AD, which exhibit less pathology in the hippocampus and default mode network.

Objective: Evaluate the prevalence and diagnostic value of PCC hypometabolism in non-amnestic variants of AD.

Methods: We retrospectively identified 60 patients with young-onset, atypical dementia who have undergone a detailed clinical evaluation, FDG-PET, and an amyloid biomarker (amyloid-PET or cerebrospinal fluid analysis). We quantitatively analyzed regional hypometabolism in 70 regions of interest (ROI) using the MIMneuro® software.

Results: Based on a cut-off of z-score < -1.5 for significant PCC hypometabolism, the prevalence of PCC hypometabolism in non-amnestic variants of AD was 65% compared to 28% in clinical variants of frontotemporal dementia (FTD). The ROI with the maximal hypometabolism was the dominant middle temporal gyrus in the language variant of AD (mean z score -2.28), middle occipital gyrus in PCA (-3.24), middle temporal gyrus in frontal AD (-2.70), and angular gyrus in corticobasal syndrome due to AD (-2.31). The PCC was not among the 10 most discriminant regions between non-amnestic variants of AD versus clinical variants of FTD.

Conclusion: We conclude that PCC hypometabolism is not a discriminant feature to distinguish non-amnestic variants of AD from clinical variants of FTD-and should be interpreted with caution in patients with young-onset, non-amnestic dementia.

INTRODUCTION

Alors que la MA est mieux connue comme un trouble de la mémoire survenant chez des individus âgés de plus de 65 ans, les chercheurs et les cliniciens décrivent depuis longtemps les variantes cliniques d'apparition précoce avec une prédominance d'atteintes focales dans des sphères telles que le langage, les capacités visuospatiales ou le comportement, et la préservation relative de la mémoire (Warren, Fletcher et al. 2012). Ces syndromes de MA « atypiques », souvent présents à un plus jeune âge (Koedam, Lauffer et al. 2010), ont un profil génétique différent (van der Flier, Pijnenburg et al. 2011) et présentent des schémas d'atrophie distincts (Whitwell, Dickson et al. 2012), mais ils présentent tous les caractéristiques pathologiques qui définissent la MA : les enchevêtrements neurofibrillaires de protéine Tau (NFT) et plaques amyloïdes β (Murray, Graff-Radford et al. 2011). Bien que le dysfonctionnement de la mémoire soit depuis longtemps un critère obligatoire pour un diagnostic de MA, les critères actualisés du National Instutite of Aging – Alzheimer's Association de 2011 ont reconnu l'existence de trois présentations non mnésiques de la MA : la variante langagière, la variante visuospatiale et la variante dysexécutive/comportementale (McKhann, Knopman et al. 2011).

Dans les centres de recherche sur la démence, où les patients atteints de démence les plus jeunes et les plus complexes sont généralement évalués, les cliniciens sont souvent confrontés à des dilemmes diagnostiques difficiles entre les syndromes de la MA non mnésique et les variantes cliniques du spectre de la démence frontotemporale (DFT) [1, 16]. Environ 40 % des patients atteints de troubles du langage proéminents et progressifs - une condition appelée « aphasie progressive primaire » (APP) - ont une MA sous-jacente (Bergeron, Gorno-Tempini et al. 2018), et il est parfois difficile d'identifier les patients atteints d'APP atteints de MA ou de DFT sur une base clinique (Grossman 2010, Spinelli, Mandelli et al. 2017, Bergeron, Gorno-Tempini et al. 2018, Montembeault, Brambati et al. 2018). De même, alors que les patients atteints de changements progressifs du comportement étaient traditionnellement considérés comme ayant une variante comportementale de la DFT (vcDFT), les chercheurs ont montré que certains d'entre eux avaient en fait la variante « comportementale/dysexécutive » de la MA (Ossenkoppele, Pijnenburg et al. 2015). Enfin, les patients présentant une présentation postérieure comme le syndrome corticobasal (CBS) ou atrophie corticale postérieure (ACP) ont une prévalence variable de pathologie Alzheimer, DFT ou autre qui peut être difficile à prédire sur une base clinique (Lee, Rabinovici et al. 2011, Sha, Ghosh et al. 2015).

Pour résoudre ces dilemmes diagnostiques, les cliniciens doivent s'appuyer sur des outils de diagnostic plus sophistiqués, notamment l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR), la tomographie par émission de positrons amyloïdes β (TEP-amyloïde), la TEP au ^{18}F-fluorodéoxyglucose (TEP-FDG), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'évaluation neuropsychologique. La TEP-FDG est un outil puissant pour aider à diagnostiquer les troubles

neurocognitifs atypiques. Il est utilisé dans les cliniques de mémoire de soins tertiaires du monde entier pour différencier la MA des autres affections comme la DFT lorsque l'évaluation clinique de base ne permet pas de poser un diagnostic définitif (Foster, Heidebrink et al. 2007, Laforce, Buteau et al. 2010). La TEP-FDG permet une évaluation *in vivo* du métabolisme régional du glucose cérébral, qui est un proxy de l'activité synaptique glutamatergique (Sokoloff, Reivich et al. 1977, Reivich, Kuhl et al. 1979). Les patients atteints de la MA amnésique ont un hypométabolisme prédominant dans les régions temporo-pariétales, y compris le précuneus et le gyrus cingulaire postérieur, et dans le cortex frontal (Silverman, Small et al. 2001, Brown, Bohnen et al. 2014). L'hypométabolisme du gyrus cingulaire postérieur (« posterior cingulate cortex » ; PCC) s'est révélé être très sensible et spécifique pour la MA - même aux stades initiaux - et constitue donc la pierre angulaire de son diagnostic à la TEP-FDG (Minoshima, Foster et al. 1994, Minoshima, Giordani et al. 1997, Silverman, Small et al. 2001, Mosconi, Perani et al. 2004, Mosconi, Tsui et al. 2008). Le PCC est un composant central du réseau par défaut (« default-mode network » ; DMN), dont la perturbation est au cœur de la physiopathologie de la MA (Greicius, Srivastava et al. 2004, Zhou, Greicius et al. 2010, Jones, Machulda et al. 2011).

Les études qui ont exploré la valeur de l'hypométabolisme du PCC dans le diagnostic de la MA ont cependant été menées sur la forme amnésique typique de la MA et non sur les variantes atypiques (Minoshima, Foster et al. 1994, Minoshima, Giordani et al. 1997, Herholz, Salmon et al. 2002, Mosconi, Perani et al. 2004, Mosconi, Tsui et al. 2008). Étant donné que les variantes atypiques de la MA ont un profil génétique différent et des patrons d'atrophie distincts, nous ne pouvons pas inférer que la valeur diagnostique de l'hypométabolisme des PCC est la même dans ces syndromes que dans la MA typique. Les deux plus grands prédicteurs de l'hypométabolisme des PCC dans la MA typique - la pathologie hippocampique et l'allèle Ɛ4 de l'apolipoprotéine E (ApoE) (Chetelat, Villain et al. 2009, La Joie, Perrotin et al. 2012) - sont moins répandus dans la MA non amnésique que dans la MA amnésique typique. En effet, de plus en plus de preuves suggèrent que l'hypométabolisme du PCC est fortement lié à la pathologie hippocampique - par la propagation transneuronale facilitée par l'amyloïde de la pathologie Tau via le faisceau cingulaire (Jacobs, Hedden et al. 2018) ; et de la pathologie du cingulum elle-même, déconnectant le PCC de l'hippocampe (Meguro, Blaizot et al. 1999, Meguro, LeMestric et al. 2001, Chetelat, Villain et al. 2009, La Joie, Perrotin et al. 2012, Mutlu, Landeau et al. 2016, Teipel, Grothe et al. 2016). Comme les variantes non amnésiques de la MA épargnent généralement l'hippocampe, avec une pathologie précoce et la plus sévère dans les régions néocorticales (Murray, Graff-Radford et al. 2011, Whitwell, Dickson et al. 2012), elles peuvent ne pas présenter d'hypométabolisme du PCC observé dans la MA amnésique. De plus, l'allèle ApoE Ɛ4 est associé depuis longtemps à l'hypométabolisme du PCC, même chez les jeunes adultes cognitivement normaux (Reiman, Chen et al. 2004, Reiman, Chen et al. 2005), et la MA non amnésique a une prévalence d'ApoE Ɛ4 significativement plus faible que la MA amnésique (van der Flier, Pijnenburg et al. 2011), ajoutant

à nos doutes concernant la valeur diagnostique de l'hypométabolisme des PCC dans ces variantes cliniques. Une étude récente a suggéré que l'hypométabolisme du PCC est moins spécifique à la pathologie Alzheimer qu'on l'estimait historiquement : en utilisant différentes approches quantitatives, Scheltens et collègues ont constaté que de 27 à 42 % des patients atteints de la vcDFT (diagnostic clinique, amyloïde-négatif lors de l'analyse du LCR) présentaient un hypométabolisme PCC (Scheltens, van der Weijden et al. 2018). Dans cette étude, nous avons cherché à étudier la valeur diagnostique de l'hypométabolisme du PCC dans une population hétérogène de syndromes de démence atypique en clinique de recherche de la mémoire.

MÉTHODES

SÉLECTION DES PATIENTS

Les patients ont été sélectionnés rétrospectivement à la Clinique interdisciplinaire de la mémoire (CIME) du CHU de Québec (Québec, Canada) et à l'Hôpital Clinico San Carlos (Madrid, Espagne). Les deux centres sont des cliniques de recherche de la mémoire avec accès à une évaluation neuropsychologique, TEP-FDG et biomarqueurs amyloïdes (analyse du LCR, TEP-amyloïde). Dans cette étude, nous avons recherché dans nos bases de données cliniques des patients qui avaient subi à la fois une TEP-FDG et un biomarqueur amyloïde dans leur bilan clinique. Ces patients étaient, par définition, des cas de démence complexes, atypiques. Pour chaque patient, nous avons documenté le diagnostic de travail, l'âge à la TEP-FDG, le sexe, le niveau d'éducation, le score au Mini-Mental State Examination (MMSE) plus proche de la TEP-FDG et le statut amyloïde. Les catégories diagnostiques comprenaient les différentes variantes atypiques de la MA (amnésie précoce, syndrome corticobasal, visuospatiale [atrophie corticale postérieure ; ACP]), le langage [variante logopénique aphasie progressive primaire ; lvPPA], la variante comportementale/dysexécutive de la MA) et la DFT (variante comportementale, variante sémantique et non-fluide de l'aphasie primaire progressive [APP]), la phénocopie FTD, etc. (Gorno-Tempini, Hillis et al. 2011, Rascovsky, Hodges et al. 2011, Raj, Kuceyeski et al. 2012). À la CIME, le statut amyloïde a été déterminé en utilisant une analyse du LCR (amyloïde β_{1-42}> 680 pg/ml) ou une lecture visuelle d'une TEP amyloïde au traceur ^{18}F-NAV4694 ; à Madrid, elle a été déterminée par lecture visuelle du TEP amyloïde au traceur ^{18}F-florbétapir.

TEP-FDG

Tous les examens TEP-FDG ont été acquis entre 2014 et 2018 selon les protocoles standardisés d'acquisition de TEP-FDG (Bergeron, Beauregard et al. 2016). Les patients ont jeûné pendant au moins quatre heures avant l'administration de ^{18}F-FDG. Le taux de glucose sérique a été mesuré pour tous les patients. La TEP cérébrale ^{18}F-FDG a été obtenue avec une caméra à double tête Philips Vertex MCDAC (Philips Healthcare, Best, Pays-Bas), Siemens Biograph 6 (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne) ou GE Discovery VCT-16 (GE Healthcare, Cleveland, Ohio, USA) Scanneurs TEP/CT. Dans une pièce faiblement éclairée, entre 111 et 370 MBq (3 à 10 mCi)

de ^{18}F-FDG ont été injectés via un cathéter veineux. Entre 30 et 60 minutes de temps de capture ont été observées avant de commencer l'acquisition des données. Des corrections d'atténuation et de diffusion mesurées ont été appliquées à la méthode de reconstruction itérative. Pour l'analyse d'images, les démences ont été classées visuellement selon des critères généralement acceptés (Brown, Bohnen et al. 2014) par des lecteurs expérimentés pour la lecture de TEP-FDG cérébrale. À cet effet, les lecteurs ont évalué (1) des coupes axiales en TEP des images FDG, (2) des projections de surface tridimensionnelles de score z obtenues par le logiciel 3D-SSP/NEUROSTAT (Minoshima, Frey et al. 1995). Comme il s'agit d'un effort rétrospectif, les lecteurs n'étaient pas aveugles aux hypothèses diagnostiques du clinicien. Les TEP-FDG ont été effectuées et analysées visuellement avant d'effectuer des biomarqueurs amyloïdes. Pour une analyse quantitative, les images TEP-FDG des deux centres ont été analysées à l'aide du logiciel MIMneuro® (MIM, Cleveland, OH, USA). Les images TEP-FDG ont été co-enregistrées dans le scanneur cérébral pour la segmentation anatomique. Ensuite, la TEP-FDG a été normalisée à l'activité du cerveau entier et comparé à une base de données de cognitivement sain pour déterminer la présence d'hypométabolisme sur la base de valeurs d'absorption normalisées (Standard-Uptake Value; SUV). La base de données normale MIM se compose d'examens TEP-FDG de 43 sujets masculins et féminins d'âge moyen 63 ± 10 ans et de 41 à 80 ans. Les sujets n'avaient pas d'antécédents de néoplasie cérébrale primaire, de métastases cérébrales, de radiations de la tête ou du cou, de chimiothérapie, de médicaments pouvant affecter le métabolisme cérébral du glucose, de traumatisme crânien, d'accident vasculaire cérébral, de toxicomanie, de leucémie, d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque sévère, de maladie pulmonaire obstructive chronique sévère, diabète incontrôlé ou suppression immunitaire. Tous les volontaires du groupe témoin cognitivement normal avaient des scores MMSE de 25 ou plus et des scores MIS (Memory Impairment Screen) de 6 ou plus. Le SUV régional a été converti en z-scores pour définir le métabolisme FDG dans 70 régions d'intérêt (« region-of-interest » ; ROI). Pour valider nos résultats, nous avons effectué une analyse quantitative automatisée de l'hypométabolisme des PCC à la TEP-FDG en utilisant le logiciel Hermes BRASS™ (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Suède) (Barthel, Schroeter et al. 2015).

RÉSULTATS

POPULATION DE PATIENTS

66 patients ont été inclus dans cette étude : 19 du Madrid Hospital Clinico San Carlos et 49 du CIME à Québec. La plupart des patients présentaient une démence précoce (63 ans à la TEP-FDG en moyenne), étaient très instruits (13 ans en moyenne) et ont été évalués à un stade précoce de leur maladie (MMSE 24/30 en moyenne). 48/66 patients avaient des biomarqueurs amyloïdes positifs ; 19 ont été diagnostiqués avec la vlAPP, 9 avec l'atrophie corticale postérieure, 8 avec la MA comportementale/dysexécutive, 4 avec le syndrome corticobasal-amyloïde-positif et 8 avec la

MA amnésique précoce (<65 ans). Parmi les 18 patients ayant des biomarqueurs amyloïdes négatifs, 9 ont reçu un diagnostic de vcDFT, 2 avec des phénocopies DFT, 2 avec vnfAPP, 2 avec démence vasculaire, 1 avec la vsAPP, 1 avec tauopathie primaire liée à l'âge (PART), 2 avec démence vasculaire et 1 avec trouble psychiatrique primaire. Il n'y avait pas de différence significative d'âge ou de score MMSE entre les troubles neurocognitifs MA et non-MA.

Tableau 1. Caractéristiques de la cohorte

	n	Âge au TEP	MMSE
AD			
vlAPP	19	65,7	22,0
ACP	9	58,0	25,0
MA comportementale/dysexécutive	8	61,6	20,7
SCB-MA	4	61,8	26,7
MA amnésique précoce	8	60,5	23,9
Non-AD			
vcDFT	9	62,7	24,0
Autres troubles neurocognitifs non-MA	9	61,7	26,2
Total	66	62,6	23,9

MESURE QUANTITATIVE DE L'HYPOMÉTABOLISME PCC

Le coefficient de corrélation (R^2) entre le score z métabolique PCC, calculé à l'aide du logiciel MIMneuro®, par rapport au logiciel Hermes BRASS™ était de 0,60. En utilisant un seuil de Z = -1,5 pour dichotomiser la présence ou l'absence d'hypométabolisme PCC significatif, il y avait une correspondance de 86 % entre les logiciels Hermes et MIM. En utilisant ce même seuil, il y avait une concordance de 75 % entre les lectures visuelles et la mesure quantitative à l'aide du logiciel MIMneuro®. La plupart des cas discordants étaient légèrement positifs à la mesure quantitative (score Z entre -1,5 et -3,0) et négatifs à la lecture visuelle.

Prévalence de l'hypométabolisme des PCC dans les variantes non amnésiques de la MA.

Sur la base d'un seuil de score Z < -1,5 pour l'hypométabolisme PCC significatif, la prévalence de l'hypométabolisme PCC dans les variantes atypiques de la MA était de 65 % contre 32 % dans les troubles neurocognitifs non-Alzheimer.

Régions hypométaboliques dans les variantes non amnésiques de la MA.

Nous avons calculé les SUVR dans 70 régions d'intérêts prédéfinis à l'aide du logiciel MIMneuro®. Les régions présentant l'hypométabolisme le plus précoce et le plus sévère dans la variante amnésique de la MA étaient le PCC (-2,03), suivi du gyrus angulaire (-1,56) et du précuneus (-1,46). Fait intéressant, le PCC n'était pas la région d'intérêt avec le plus d'hypométabolisme dans aucune des variantes non amnésiques de la MA. Les ROIs avec le plus d'hypométabolisme ont révélé être le gyrus temporal moyen dominant dans la vlAPP (-2,28), le gyrus occipital moyen dans l'ACP (-3,24), le gyrus temporal moyen dans la MA dysexécutive/comportementale (-2,70) et le gyrus angulaire dans le syndrome corticobasal amyloïde positif (-2,31) (tableau 2).

ROI les plus discriminants dans les variantes non amnésiques de la MA.

Nous avons calculé la différence entre la moyenne des SUVR des variantes non amnésiques de la MA et les démences non-Alzheimer pour chacun des 70 ROI MIMneuro®. Le PCC ne faisait pas partie des 10 régions les plus discriminantes pour les variantes non amnésiques de la MA (score z moyen -1,86 dans la MA non amnésique contre -0,87 pour les démences non-MA). Les régions avec le plus grand écart entre ces groupes étaient en fait le gyrus angulaire (z-score -1,87 contre 0,19), le gyrus temporal moyen (-1,73 contre -0,03), le gyrus temporal inférieur (-1,12 contre 0,48), le lobe pariétal (- 0,88 contre 0,62) et le précuneus (-1,37 contre 0,11).

Tableau 2. Régions d'intérêt les plus hypométaboliques à la TEP-FDG dans les différentes variantes atypiques de MA

Variant	Régions d'intérêt les plus hypométaboliques		
	1	2	3
MA amnésique précoce	Gyrus cingulaire postérieur (-2,03)	Gyrus angulaire (-1,56)	Précunéus (-1,46)
vlAPP	Gyrus temporal moyen (-2,28)*	Amygdale (-2,12)*	Gyrus cingulaire postérieur (-2,06)*
ACP	Gyrus occipital moyen (-3,24)	Gyrus occipital inférieur (-3,10)	Précunéus (-2,92)
MA comportementale/dysexécutive	Gyrus temporal moyen (-2,70)	Gyrus cingulaire postérieur (-2,20)	Gyrus angulaire (-1,97)
SCB-MA	Gyrus angulaire (-2,31)	Gyrus temporal moyen (-1,55)	Gyrus frontal inférieur (-1,5)

Les données représentent les moyennes de SUVR de métabolisme FDG dans les 70 régions d'intérêt (ROI) du logiciel MIM. Nous présentons les trois régions avec le plus d'hypométabolisme (SUVR le plus bas) pour chaque variante clinique. Pour la vlAPP, connue comme affectant les hémisphères de façon très asymétrique, nous présentons les données pour l'hémisphère le plus atteint (gauche chez 16 patients, droit chez 3 patients).

Tableau 3. Régions d'intérêt montrant le plus de différences métaboliques entre les variantes atypiques de MA et les variantes de DFT

Rang	Région d'intérêt (ROI)	A-	A+	Différence
1	Gyrus angulaire	0,19	-1,87	2,06
2	Gyrus temporal moyen	-0,03	-1,73	1,70
3	Gyrus temporal inférieur	0,48	-1,12	1,61
4	Lobe pariétal	0,62	-0,88	1,49
5	Précunéus	0,11	-1,37	1,48
6	Gyrus occipital inférieur	0,57	-0,89	1,46
7	Lobule pariétal supérieur	0,66	-0,79	1,45
8	Lobe temporal latéral	-0,07	-1,52	1,45
9	Lobe temporal	-0,23	-1,44	1,21
10	Gyrus fusiforme	0,21	-0,93	1,14
14	Gyrus cingulaire postérieur	-0,87	-1,86	0,99

Les données représentent les moyennes de SUVR de métabolisme FDG dans les 70 régions d'intérêt (ROI) du logiciel MIM. Nous présentons les données pour les 10 ROI dont la différence entre le SUVR moyen des patients amyloïde positifs et amyloïde négatifs est la plus élevée ; en d'autres termes, les régions les plus discriminantes entre ces deux entités. Les symboles A+ et A- désignent les patients amyloïdes positifs (vlAPP, ACP, MA comportementale/dysexécutive, MA amnésique précoce) et amyloïde négatifs (vcDFT, autres).

DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons étudié la valeur diagnostique de l'hypométabolisme du PCC à la TEP-FDG dans des variantes non amnésiques de la MA. L'hypométabolisme PCC est une caractéristique bien connue de la MA amnésique typique et est établi comme une caractéristique discriminante importante pour distinguer la démence des démences non-Alzheimer. Cependant, de nombreuses caractéristiques des variantes non amnésiques de la MA (préservation relative de l'hippocampe, distribution de l'atrophie corticale prédominante, prévalence plus faible de l'allèle ApoE e4) (Murray, Graff-Radford et al. 2011, van der Flier, Pijnenburg et al. 2011, Whitwell, Dickson et al. 2012) suggèrent que l'hypométabolisme pourrait ne pas avoir autant de valeur

diagnostique pour ces variantes, d'autant plus que leurs diagnostics différentiels principaux (variantes cliniques de DFT) peuvent également présenter des degrés variables d'hypométabolisme du PCC (Scheltens, van der Weijden et al. 2018). La principale conclusion de l'étude est que l'hypométabolisme du PCC n'est pas une caractéristique prédominante des variantes atypiques de la MA - au moins à leur stade précoce - et n'a pas, isolément, beaucoup de valeur discriminante pour les distinguer des variantes cliniques de DFT. Notre étude souligne que l'hypométabolisme du gyrus angulaire et du gyrus temporal moyen et inférieur est plus discriminant que l'hypométabolisme du PCC pour distinguer les variantes non amnésiques de la MA des variantes cliniques de la DFT.

Nos résultats sont concordants avec les résultats d'une étude récente de Scheltens et collègues, qui ont suggéré que jusqu'à 40 % des patients atteints de vcDFT comme présentant un hypométabolisme PCC à la lecture visuelle et en utilisant une approche quantitative (Scheltens, van der Weijden et al. 2018). De même, dans des études précédentes examinant l'hypométabolisme régional dans des variantes non amnésiques de la MA, les régions présentant l'hypométabolisme le plus élevé étaient la région temporo-pariétale gauche en vlAPP, la région pariéto-occipitale droite en ACP et les régions frontales inférieure et supérieure bilatérales dans la MA précoce (Lehmann, Ghosh et al. 2013, Laforce, Tosun et al. 2014). Ces études ont suggéré la présence d'une pathologie hors DMN prédominante dans des variantes non amnésiques, avec comme dénominateur commun étant l'hypométabolisme dans le DMN (y compris le PCC) (Lehmann, Ghosh et al. 2013, Laforce, Tosun et al. 2014). Une étude ultérieure utilisant des analyses de connectivité des données IRM fonctionnelles a révélé une connectivité réduite chez les patients atteints de MA précoce et non amnésique dans les réseaux de contrôle exécutif, de langage et visuels supérieurs par rapport aux témoins ; avec une connectivité préservée, voire augmentée dans les sous-réseaux du DMN (Lehmann, Madison et al. 2015). Nous concluons que la prédiction de la pathologie sous-jacente chez les patients atteints de démence non amnésique d'apparition précoce doit reposer sur l'identification de patrons d'anomalies régionales spécifiques au syndrome (mis en évidence dans le tableau 2) et de gradient antérieur à postérieur (Foster, Heidebrink et al. 2007), et pas uniquement sur la présence ou l'absence d'hypométabolisme du PCC.

Notre étude a des faiblesses. Premièrement, les variantes non amnésiques de la MA sont rares, d'où la petite taille de l'échantillon. Deuxièmement, les mesures quantitatives de l'hypométabolisme du PCC peuvent être influencées par des facteurs tels que l'atrophie locale, la ventriculomégalie et l'encéphalomalacie causée par un AVC. Néanmoins, les mesures quantitatives de l'hypométabolisme des PCC étaient cohérentes entre deux logiciels statistiques couramment utilisés (MIMneuro® et Hermes BRASS) et les lectures visuelles de spécialistes en médecine nucléaire certifiés. Troisièmement, nous avons sélectionné rétrospectivement des

patients qui avaient subi à la fois une TEP-FDG et un biomarqueur amyloïde (analyse du LCR ou TEP amyloïde), ce qui crée un biais de sélection. En effet, les patients avec un phénotype clinique anatomique clair ne subissent pas systématiquement de biomarqueurs amyloïdes, donc les patients inclus sont ceux avec les phénotypes les plus complexes, indéterminés ou mixtes. Dans cet ordre d'idée, nous n'utilisons pas les biomarqueurs d'amyloïde chez les patients atteints de MA amnésique tardive typique, par conséquent, notre étude ne comprend pas de groupes témoin de MA amnésique typique. D'un autre côté, notre étude fournit des conseils utiles pour l'interprétation de la TEP-FDG dans ces cas difficiles. Quatrièmement, la TEP-FDG est souvent réalisée au début de la maladie comme procédure diagnostique ; il est probable que l'hypométabolisme du PCC soit plus prévalent aux stades ultérieurs de la MA atypique, à mesure que la maladie se propage par le DMN (Lehmann, Madison et al. 2015, Ossenkoppele, Cohn-Sheehy et al. 2015).

Nous concluons que l'hypométabolisme du PCC n'est pas un élément discriminant pour distinguer les variantes non amnésiques de la MA des variantes cliniques de la DFT, et qu'il doit être interprété avec prudence chez les patients atteints de démence non amnésique à début précoce.

CHAPITRE 5 : MÉTA-ANALYSE SUR LA VALEUR PRÉDICTIVE POSITIVE ET NÉGATIVE DE LA TEP AMYLOÏDE

Manuscrit **Bergeron, D.**, Ossenkoppele, R. Jr., Laforce, R. (2018). Evidence-based Interpretation of Amyloid-β PET Results: A Clinician's Tool. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* Jan-Mar, 32(1), 28-34.

RÉSUMÉ Dans cette étude, nous utilisons les données d'une large méta-analyse sur la prévalence de positivité amyloïde à la TEP chez les individus cognitivement normaux et avec différents types de troubles neurocognitifs afin de créer un modèle de prédiction de la valeur prédictive positive et négative de la TEP-amyloïde en fonction de l'âge, du statut ApoE et de la probabilité prétest de la MA. Le modèle permet de créer des tableaux de valeur prédictive positive et négative qui peuvent facilement être utilisés en clinique. Cette étude est importante, car elle permet une interprétation plus nuancée et basée sur les données de la TEP-amyloïde.

ABSTRACT

Background: Amyloid-β positron emission tomography (PET) allows for in vivo detection of fibrillar amyloid plaques, a pathologic hallmark of Alzheimer's disease (AD). However, amyloid-β PET interpretation is limited by the imperfect correlation between PET and autopsy, and the fact that it is positive in about 20% to 30% of cognitively normal individuals and non-AD dementias, especially when older or carrying the ε4 allele of apolipoprotein E (ApoE4). When facing a positive amyloid PET, clinicians have to evaluate the probability of a pathologic false positive as well as the probability of amyloid positivity being age-related, comorbid to a primary non-AD dementia (clinicopathologic false positive). These probabilities can be calculated to reach an evidence-based interpretation of amyloid-β. As literature review and calculations cannot be easily performed in the day-to-day clinic, we propose a clinician-friendly, evidence-based Bayesian approach to the interpretation of amyloid-β PET results in the differential diagnosis of patients with cognitive impairment.

Methods: We defined AD as a clinicopathologic entity in which amyloid-β is the primary cause of cognitive impairment. We systematically reviewed the literature to estimate the sensitivity and specificity of amyloid-β PET against neuropathologic examination. We inferred rates of clinicopathologic false positivity (non-AD dementia with comorbid amyloid) based on age-dependent and ApoE-dependent prevalence of amyloid positivity in normal individuals and AD patients provided in large meta-analyses published by the Amyloid Biomarker Study Group. We calculated positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of amyloid-β PET, which are presented in a clinician-friendly table.

Results: PPV of PET is highest in young ApoE4- patients with high pre-PET probability of AD. In older ApoE4+ patients with low pre-PET probability of AD, positive amyloid-β PET scans must be interpreted with caution. A negative amyloid-β PET makes a diagnosis of AD unlikely except in old patients with high pre-PET probability of AD.

Conclusion: This evidence-based approach might provide guidance to clinicians and nuclear medicine physicians to interpret amyloid-β PET results for early and differential diagnosis of patients with progressive cognitive impairment.

INTRODUCTION

Avec l'augmentation de l'espérance de vie dans le monde, les troubles neurocognitifs représentent l'un des principaux problèmes de santé de notre époque (Alzheimer's 2016). Quoique la prédiction de la pathologie sous-jacente du trouble neurocognitif soit essentielle pour la prédiction du pronostic et l'initiation d'une thérapie appropriée, le diagnostic basé sur des critères cliniques seuls a une capacité limitée à déterminer la cause histopathologique du trouble neurocognitif (Beach, Monsell et al. 2012). L'imagerie par tomographie par émission de positrons amyloïde β (TEP amyloïde), en permettant la détection in vivo des plaques amyloïdes fibrillaires - une caractéristique pathologique de la maladie d'Alzheimer (MA) - est très prometteuse pour parvenir à un diagnostic biologique plus précis de la démence (Boccardi, Altomare et al. 2016). Cependant, l'interprétation de la TEP amyloïde est potentiellement limitée par des problèmes de précision pathologiques et cliniques pathologiques. Premièrement, bien que la plupart des études signalent une concordance élevée entre la TEP amyloïde et les résultats d'autopsie (Clark, Pontecorvo et al. 2012, Driscoll, Troncoso et al. 2012, Murray, Lowe et al. 2015, Salloway, Gamez et al. 2017, Seo, Ayakta et al. 2017), il existe toujours un risque inhérent de résultats pathologiques faussement positifs ou faux négatifs (tableau 1). Deuxièmement, l'interprétation clinique du TEP amyloïde nécessite de la prudence et des nuances, car la présence d'amyloïde β n'est pas nécessairement synonyme de MA clinique. En effet, environ 20 % des individus ou des patients cognitivement normaux atteints de démence non-Alzheimer sont positifs pour l'amyloïde à la TEP, et cette proportion augmente fortement avec l'âge et la présence d'un allèle d'apolipoprotéine E ε4 (ApoE4) (Jansen, Ossenkoppele et al. 2015). Des progrès récents dans la recherche sur la MA suggèrent un délai de 15 à 20 ans entre la positivité de la TEP amyloïde β et l'émergence de symptômes cognitifs (Villemagne, Burnham et al. 2013, Fagan, Xiong et al. 2014). Les patients atteints d'une démence non-Alzheimer primaire (p. ex., la DFT, la démence vasculaire) peuvent être dans cette « période de latence » où l'amyloïde β est détecté au TEP sans être la principale cause de déclin cognitif. Par conséquent, chez un patient âgé avec une faible suspicion clinique pour la MA, une TEP amyloïde positive n'augmente que légèrement la probabilité de démence de la MA ; les déficits cognitifs étant possiblement causés par des pathologies non-Alzheimer, avec une pathologie amyloïde β « latente » comorbide (Mesulam, Dickerson et al. 2017). Inversement, chez un jeune patient avec une suspicion clinique élevée de MA précoce, une TEP amyloïde positive augmente considérablement la probabilité de trouble neurocognitif Alzheimer. Étant donné que l'utilisation de l'imagerie TEP amyloïde se démocratise dans les cliniques de recherche de la mémoire, il existe un risque qu'une mauvaise compréhension des implications pathologiques et cliniques des résultats de la TEP amyloïde conduise à une utilisation sous-optimale de cet outil diagnostique. En utilisant une approche bayésienne incorporant les données récentes de grandes méta-analyses (Jansen, Ossenkoppele et al. 2015, Ossenkoppele, Jansen et al. 2015), nous proposons une

approche pragmatique basée sur les données probantes pour l'interprétation clinique des résultats de la TEP amyloïde dans le diagnostic différentiel des patients souffrant de troubles neurocognitifs.

MÉTHODES

Nous proposons un modèle facile d'utilisation pour l'interprétation des résultats de TEP amyloïde pour le diagnostic différentiel des patients souffrant de troubles cognitifs (voir la figure 1 pour un résumé de l'algorithme).

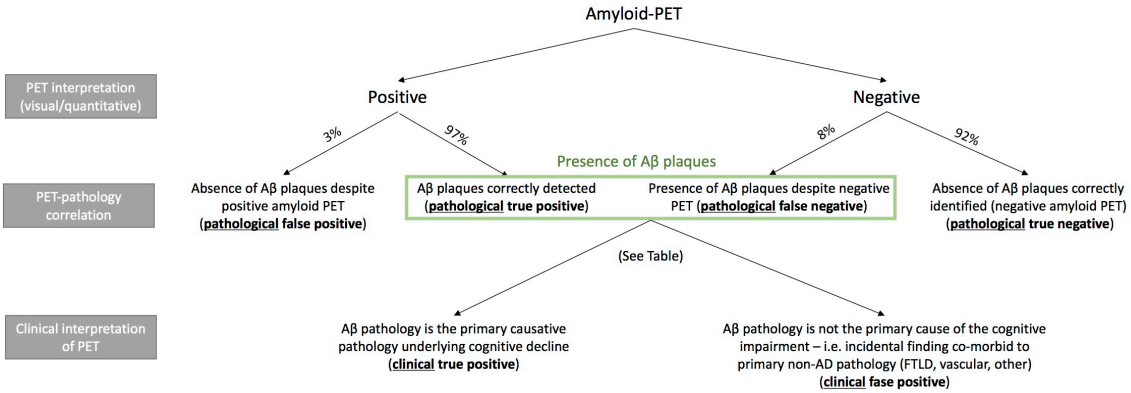


Figure 1. Une approche bayésienne pour l'interprétation de la TEP amyloïde.

VALIDITÉ PATHOLOGIQUE

Lors de l'interprétation des implications des résultats de la TEP amyloïde, la première considération est la correspondance de la rétention du traceur avec la pathologie amyloïde β à l'autopsie. À ce jour, sept études ont validé les traceurs de TEP amyloïde par rapport aux résultats neuropathologiques (Clark, Pontecorvo et al. 2012, Driscoll, Troncoso et al. 2012, Murray, Lowe et al. 2015, Salloway, Gamez et al. 2017, Seo, Ayakta et al. 2017) (tableau 1). Toutes les études ont rapporté une forte correspondance entre la rétention du traceur amyloïde β et la classification Thal et CERAD neuropathologiques de la pathologie amyloïde β. Seules trois de ces cohortes (n = 239) ont été analysées en dichotomisant les patients pour fournir la sensibilité et la spécificité de la TEP amyloïde contre l'autopsie (Clark, Pontecorvo et al. 2012, Curtis, Gamez et al. 2015, Ikonomovic, Buckley et al. 2016). Sur la base de ces études, nous pouvons estimer une sensibilité de 92 % [de 88 à 98 %] et spécificité de 97 % [de 89 à 100 %] de la TEP amyloïde contre l'autopsie (tableau 1).

En d'autres termes, sur la base des preuves actuelles, nous pouvons nous attendre à ce que, pour 100 patients avec une amyloïde β définie de façon neuropathologique, la TEP-amyloïde soit positive chez 92 patients et négative chez 8 patients. La fausse négativité a été attribuée à une atrophie corticale diminuant l'intensité de la matière grise dans les images TEP conduisant à une évaluation normale incorrecte, à la présence de plaques diffuses (en l'absence de plaques neuritiques importantes) dans les études utilisant le score CERAD, et au délai entre la TEP et le décès (Clark, Pontecorvo et al. 2012, Driscoll, Troncoso et al. 2012, Rabinovici 2015, Salloway, Gamez et al. 2017, Seo, Ayakta et al. 2017, Fleisher, Pontecorvo et al. 2020). De même, sur la base des preuves actuelles, nous pouvons nous attendre à ce que, pour 100 patients dépourvus de pathologie amyloïde β, la TEP amyloïde soit négative chez 97 patients et positive chez 3 patients. La fausse positivité a été attribuée à une interprétation incorrecte de la liaison hors cible (« off-target ») (p. ex., la substance blanche) (Clark, Pontecorvo et al. 2012, Driscoll, Troncoso et al. 2012, Rabinovici 2015, Salloway, Gamez et al. 2017, Seo, Ayakta et al. 2017, Fleisher, Pontecorvo et al. 2020).

Tableau 1. Corrélation entre le résultat de la TEP-amyloïde et la pathologie Aβ à l'autopsie

	N	**Traceur**	**Sensibilité** (%)	**Spécificité** (%)
Klunk 2004	25	PiB	Corrélation sans dichotomisation	
Sojkova 2011	6	PiB	Corrélation sans dichotomisation	
Driscoll 2012	6	PiB	Corrélation sans dichotomisation	
Clark 2012	59	Florbetapir	92%	100%
Curtis 2015	68	Flutemetamol	88%	88%
Sabri 2015	74	Florbetapen	98%	89%
Murray 2015	35	PiB	Corrélation sans dichotomisation	
Ikonomovic 2016[1]	106	Flutemetamol	91%	90%
Salloway 2017[1]	106	Flutemetamol	91 %	100 %
Total	307	-	92 %	97 %

Ce tableau exclut les études de validation comparant le traceur TEP à une biopsie effectuée dans le cadre d'une chirurgie de dérivation ventriculo-péritonéale.

[1] Ikonomovic (2016) et Salloway (2017) utilisent les données de Curtis (2015), avec 38 patients additionnels.

Interprétation clinique

Même si la pathologie amyloïde β est correctement détectée (vrai positif pathologique) par la TEP, la présence d'une pathologie amyloïde β n'est pas nécessairement synonyme de l'entité clinique pathologique de la MA, car de 20 à 30 % des individus cognitivement normaux ou des troubles neurocognitifs non-Alzheimer sont amyloïdes-positifs à la TEP, une proportion pouvant atteindre plus de 50 % chez des individus âgés portant un allèle ApoE4 (Jansen, Ossenkoppele et al. 2015, Ossenkoppele, Jansen et al. 2015). Dans ce contexte, il est important de noter la distinction entre l'identification de la pathologie amyloïde β sous-jacente et la causalité de cette pathologie avec le syndrome clinique (c'est-à-dire, établir un diagnostic clinicopathologique). Dans un contexte clinique, nous définissons la « fausse positivité » clinico-pathologique comme un patient amyloïde-positif chez qui l'amyloïde β n'est pas la cause principale de la présentation clinique ; en d'autres termes, un trouble neurocognitif non-Alzheimer avec une pathologie amyloïde β comorbide, liée à l'âge. En utilisant cette définition, nous avons déduit les taux de faux positifs clinico-pathologiques à partir des estimations de la prévalence de la positivité amyloïde chez les personnes âgées en bonne santé rapportées dans Jansen et al. (2015). À l'inverse, dans diverses études, de 10 à 20 % des patients diagnostiqués cliniquement avec une MA probable sont amyloïdes-négatifs à la TEP (Ossenkoppele, Jansen et al. 2015). Il n'est pas clair si ces patients étaient vraiment de faux négatifs - avec une MA clinique causée par un processus non lié à l'amyloïde (Braak and Del Tredici 2014, Jack, Knopman et al. 2016) - ou s'ils représentent simplement des diagnostics erronés. Ces patients, bien qu'ils remplissent les critères cliniques de la MA, appartiennent probablement à d'autres catégories de diagnostic (tauopathie primaire liée à l'âge, sclérose hippocampique, démence vasculaire, etc.), avec une physiopathologie, une trajectoire clinique et un pronostic distinct (Crary, Trojanowski et al. 2014, Josephs, Murray et al. 2017). Par conséquent, pour nos calculs, nous avons supposé une positivité amyloïde à 100 % dans la MA, qui est une exigence neuropathologique pour un diagnostic définitif.

Calcul de la valeur prédictive positive et négative

Des méta-analyses récentes fournissant des estimations de la prévalence de la positivité de l'amyloïde β en fonction de l'âge et du statut ApoE4 offrent la possibilité d'interpréter la TEP-amyloïde-β d'une manière plus « evidence-based » en utilisant le concept de valeur prédictive positive (VPP) et de valeur prédictive négative (VPN). La VPP représente la probabilité d'avoir réellement une maladie compte tenu d'un résultat de test positif, et la VPN représente la probabilité de ne pas avoir une maladie compte tenu d'un résultat de test négatif. La valeur prédictive positive (VPP) se calcule en fonction de la sensibilité, de la spécificité ainsi que de la prévalence de la condition à l'étude. Nous calculons le risque de détection de l'amyloïde β à la TEP comme principale cause de déficience cognitive (VPP clinique pour la MA), que nous appelons VPP et

VPN *clinique pathologique*. La VPP représente la proportion de vrais positifs par rapport au nombre total de scanneurs TEP amyloïdes positifs, en d'autres termes :

$$VPP = \left(\frac{vrais\ positifs}{vrais\ positifs + faux\ positifs}\right)$$

Les patients vrais positifs sont des patients qui ont réellement une pathologie amyloïde, et chez qui la pathologie amyloïde représente le facteur causal du trouble neurocognitif (vrais positifs cliniques pathologiques). Nous avons déduit que, par définition, tous les patients atteints de MA ont une pathologie amyloïde β. Sur la base de notre revue systématique, nous avons estimé que 92 % des patients présentant une pathologie amyloïde β étaient positifs à la TEP. Donc:

$$Vrais\ positifs = pAD\ \times\ sensibilité_{pathologie}$$

Où pAD est la probabilité prétest de la MA (degré de certitude du clinicien en un diagnostic de MA) comme mesure de prévalence ; et où la $sensibilité_{pathologie}$ représente la proportion de patients présentant une pathologie amyloïde β correctement détectée par la TEP. À l'inverse, les faux positifs représentent l'ajout de faux positifs pathologiques (TEP positive malgré l'absence de pathologie amyloïde β) et de faux positifs clinico-pathologiques (pathologie amyloïde β correctement détectée, mais liée à l'âge, comorbide avec une pathologie primaire non AD). Donc:

$$Faux\ positifs = faux\ positifs\ clinicopathologiques + faux\ positifs\ pathologiques$$

$$Faux\ positifs = (1 - p_{AD}) \times \%A_{contrôles} + (1 - p_{AD}) \times (1 - \%A_{controls}) \times (1 - spécificité_{pathologie})$$

Où $\%A_{contrôles}$ représente la prévalence de la pathologie amyloïde β associée à l'âge estimé à partir de la méta-analyse de Jansen (2015), $specificité_{pathologie}$ représente la proportion de patients sans pathologie amyloïde β qui sont correctement identifiés comme tels (TEP négative ; 97 %, tableau 1). La formule de la VPP clinique pathologique de la TEP-amyloïde est donc :

$$VPP = \left(\frac{pAD \times sensibilité_{pathologie}}{pAD \times sensibilité_{pathologie} + (1 - p_{AD}) \times \%A_{controls} + (1 - p_{AD}) \times (1 - \%A_{controls}) \times (1 - spécificité_{pathologie}}\right)$$

À l'inverse, la VPN représente la proportion de vrais négatifs sur le nombre total d'analyses TEP amyloïde β négatives, en d'autres termes :

$$VPN = \frac{vrais\ négatifs}{vrais\ négatifs + faux\ négatifs}$$

Les patients « vrais négatifs » sont des patients avec la TEP négative qui n'ont en effet pas de pathologie amyloïde β, d'où :

$$Vrais\ négatifs = (1 - p_{AD}) \times (1 - \%A_{contrôles}) \times specificité_{pathologie}$$

À l'inverse, les « faux négatifs » représentent les patients avec une TEP-amyloïde négative malgré la présence de pathologie amyloïde β à l'autopsie.

$$Faux\ négatifs = p_{AD} \times (1 - sensibilité_{pathologie})$$

La formule de la VPN clinicopathologique de la TEP-amyloïde est donc :

$$VPN = \frac{(1 - p_{AD}) \times (1 - \%A_{contrôles}) \times spécificité_{pathologie}}{(1 - p_{AD}) \times (1 - \%A_{contrôles}) \times spécificité_{pathologie} + p_{AD} \times (1 - sensibilité_{pathologie})}$$

Étant donné que ces calculs ne peuvent pas être facilement effectués dans la pratique clinique quotidienne, nous avons créé un tableau de VPP et VPN facile à utiliser (tableau 2 ; figure 2).

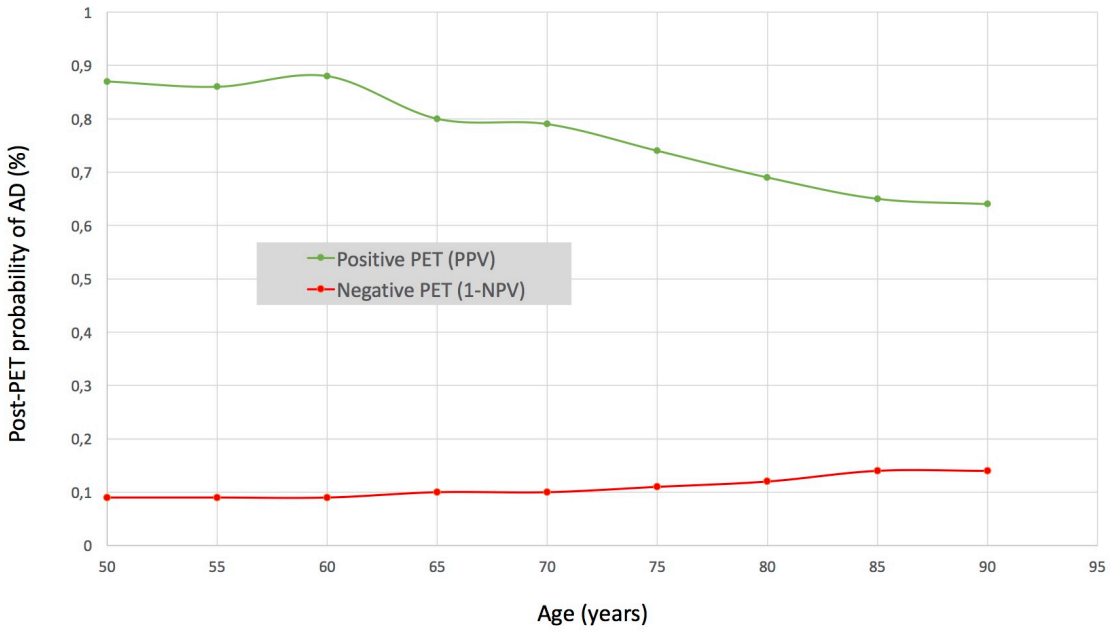


Figure 2. Valeur prédictive positive et négative de la TEP-amyloïde pour la MA selon l'âge.

La probabilité post-TEP de la MA est calculée dans ce tableau à partir d'une probabilité pré-TEP de 50 %.

Tableau 2. Valeur prédictive positive et négative de la TEP-amyloïde basée sur l'âge du patient et la probabilité prétest de MA

of ADPPrePET probability of AD	Âge du patient								
	Probabilité de MA si TEP positive (VPP)								
	[47.5 - 52.4]	[52.5 - 57.4]	[57.5 - 62.4]	[62.5 - 67.4]	[67.5 - 72.4]	[72.5 - 77.4]	[77.5 - 82.4]	[82.5 - 87.4]	[87.5 - 92.4]
10	0,44	0,40	0,46	0,31	0,30	0,24	0,20	0,17	0,17
20	0,64	0,60	0,66	0,50	0,49	0,42	0,35	0,32	0,31
30	0,75	0,72	0,77	0,64	0,62	0,55	0,48	0,45	0,44
40	0,82	0,80	0,84	0,73	0,72	0,66	0,59	0,56	0,55
50	0,87	0,86	0,88	0,80	0,79	0,74	0,69	0,65	0,64
60	0,91	0,90	0,92	0,86	0,85	0,81	0,77	0,74	0,73
70	0,94	0,93	0,95	0,90	0,90	0,87	0,84	0,81	0,81
80	0,97	0,96	0,97	0,94	0,94	0,92	0,90	0,88	0,88
90	0,98	0,98	0,99	0,97	0,97	0,96	0,95	0,94	0,94
	Probabilité de MA si Tep négative (1-VPN)								
10	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02
20	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03	0,03	0,04	0,04
30	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,05	0,06	0,06	0,07
40	0,06	0,06	0,06	0,07	0,07	0,08	0,09	0,10	0,10
50	0,09	0,09	0,09	0,10	0,10	0,11	0,12	0,14	0,14
60	0,12	0,13	0,12	0,14	0,14	0,15	0,18	0,20	0,20
70	0,18	0,19	0,18	0,20	0,20	0,22	0,25	0,27	0,28
80	0,28	0,28	0,27	0,30	0,30	0,33	0,36	0,39	0,40
90	0,46	0,47	0,46	0,49	0,49	0,52	0,56	0,59	0,60

L'EFFET DU STATUT APOE

La VPP et la VPN présentées dans le tableau 2 ne tiennent pas compte du statut ApoE, qui influence fortement l'incidence de pathologie amyloïde β comorbide liée à l'âge. Bien que ce ne soit actuellement pas recommandé pour une utilisation clinique, nous avons émis l'hypothèse que la connaissance du statut ApoE contribuerait à affiner l'interprétation d'une TEP amyloïde positive. En utilisant les formules mentionnées ci-haut ainsi que les données présentées dans Jansen et al. (2015), nous avons calculé la VPP en fonction de l'âge, de la probabilité de pré-TEP de la MA et du statut ApoE (tableaux 3 et 4, et figure 3). Le statut ApoE influence fortement la VPP, mais n'influence que légèrement la VPN. Ceci suggère que la connaissance du statut ApoE aiderait à affiner l'interprétation de la TEP amyloïde β.

Tableau 3. Modulation de la valeur prédictive positive de la TEP-amyloïde en fonction de l'âge et du statut ApoE

PrePET probability of AD	Âge du patient [47.5 - 52.4]	[52.5 - 57.4]	[57.5 - 62.4]	[62.5 - 67.4]	[67.5 - 72.4]	[72.5 - 77.4]	[77.5 - 82.4]	[82.5 - 87.4]	[87.5 - 92.4]
ApoE4 négatif									
10	0,56	0,60	0,51	0,43	0,37	0,30	0,23	0,20	0,19
20	0,74	0,77	0,70	0,63	0,57	0,50	0,40	0,36	0,35
30	0,83	0,85	0,80	0,75	0,70	0,63	0,53	0,49	0,48
40	0,89	0,90	0,86	0,82	0,78	0,72	0,64	0,60	0,59
50	0,92	0,93	0,90	0,87	0,84	0,80	0,72	0,69	0,68
60	0,95	0,95	0,93	0,91	0,89	0,86	0,80	0,77	0,76
70	0,96	0,97	0,96	0,94	0,93	0,90	0,86	0,84	0,83
80	0,98	0,98	0,97	0,96	0,96	0,94	0,91	0,90	0,90
90	0,99	0,99	0,99	0,98	0,98	0,97	0,96	0,95	0,95
ApoE4 positif									
10	0,37	0,31	0,28	0,20	0,20	0,14	0,13	0,12	0,10
20	0,57	0,50	0,47	0,36	0,36	0,27	0,26	0,23	0,21
30	0,70	0,63	0,60	0,49	0,49	0,39	0,38	0,34	0,31
40	0,78	0,73	0,70	0,60	0,60	0,50	0,48	0,44	0,41
50	0,84	0,80	0,78	0,69	0,69	0,60	0,58	0,55	0,51
60	0,89	0,86	0,84	0,77	0,77	0,69	0,68	0,64	0,61
70	0,93	0,90	0,89	0,84	0,84	0,78	0,77	0,74	0,71
80	0,96	0,94	0,93	0,90	0,90	0,86	0,85	0,83	0,81
90	0,98	0,97	0,97	0,95	0,95	0,93	0,93	0,92	0,90

Tableau 4. Modulation de la valeur prédictive négative de la TEP-amyloïde en fonction de l'âge et du statut ApoE

PrePET probability of AD	Age of the patient [47.5 - 52.4]	[52.5 - 57.4]	[57.5 - 62.4]	[62.5 - 67.4]	[67.5 - 72.4]	[72.5 - 77.4]	[77.5 - 82.4]	[82.5 - 87.4]	[87.5 - 92.4]
ApoE4 negative									
10	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02
20	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03	0,03
30	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,05	0,06	0,06
40	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,07	0,08	0,09	0,09
50	0,08	0,08	0,08	0,09	0,09	0,10	0,11	0,12	0,13
60	0,12	0,12	0,12	0,12	0,13	0,14	0,16	0,18	0,18
70	0,17	0,17	0,18	0,18	0,19	0,20	0,23	0,25	0,25
80	0,26	0,26	0,27	0,28	0,28	0,30	0,34	0,36	0,37
90	0,45	0,44	0,45	0,46	0,47	0,49	0,53	0,56	0,57
ApoE4 positive									
10	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,03	0,04	0,07
20	0,02	0,03	0,03	0,03	0,03	0,05	0,06	0,08	0,14
30	0,04	0,04	0,05	0,06	0,06	0,08	0,09	0,13	0,22
40	0,06	0,07	0,07	0,08	0,08	0,12	0,14	0,19	0,31
50	0,09	0,10	0,10	0,12	0,12	0,18	0,19	0,26	0,40
60	0,13	0,14	0,14	0,17	0,17	0,24	0,26	0,34	0,50
70	0,19	0,20	0,21	0,24	0,25	0,33	0,36	0,45	0,61
80	0,28	0,30	0,31	0,36	0,36	0,46	0,49	0,58	0,73
90	0,47	0,49	0,50	0,56	0,56	0,66	0,68	0,76	0,86

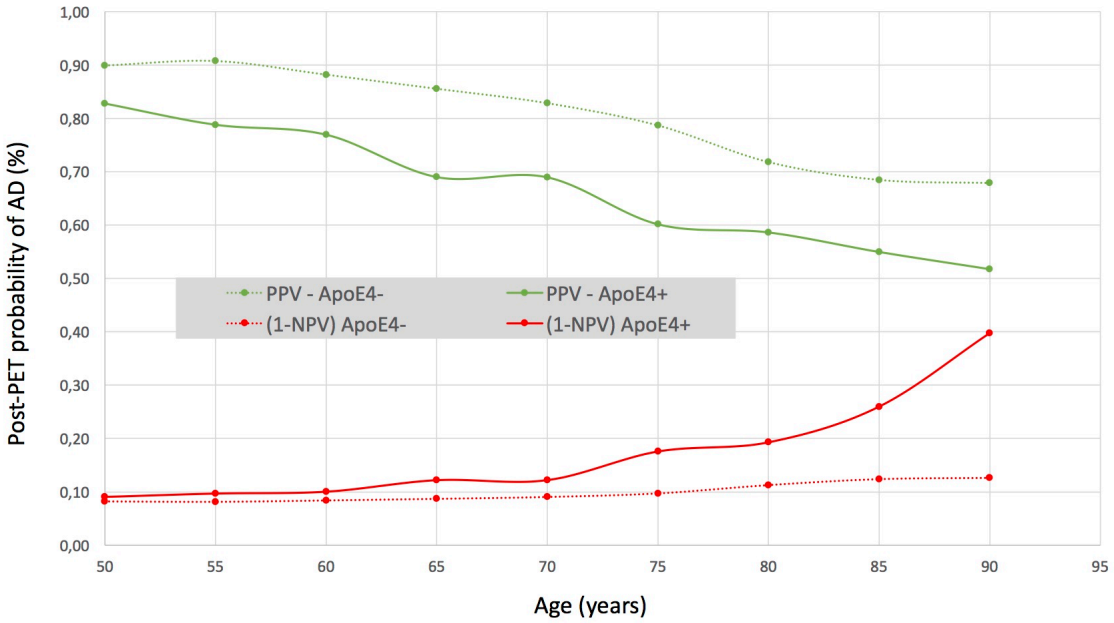


Figure 3. Valeur prédictive positive et négative de la TEP-amyloïde en fonction de l'âge et du statut ApoE.

Légende: Probabilité post-TEP de la MA basée sur une probabilité pré-TEP de MA de 50 %.

CAS ILLUSTRATIFS

Cas 1 - TEP amyloïde positive : un patient de 65 ans est évalué à une clinique de mémoire pour des changements de comportement progressifs. Malgré un bilan clinique complet comprenant la neuropsychologie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la TEP au ^{18}F-fluorodésoxyglucose (TEP-FDG), le neurologue hésite entre un diagnostic de variante comportementale/dysexécutive de la MA (confiance à 50 %) et une variante comportementale de la démence frontotemporale variante (DFT). Pour résoudre ce dilemme diagnostique, il commande une TEP amyloïde β, qui est lue comme positive. Sur la base des preuves actuelles, 92 % des patients présentant une pathologie amyloïde β et 3 % des patients sans pathologie amyloïde β sont amyloïdes positifs à la TEP. De plus, à 65 ans, 22,6 % des individus cognitivement normaux sont amyloïdes-positifs (Jansen, Ossenkoppele et al. 2015). Par conséquent, sur 100 patients similaires (50 MA et 50 DFT basés sur la probabilité pré-TEP), il y aurait 46 vrais positifs clinico-pathologiques (MA amyloïde-positifs) sur un total de 57 scans positifs (46 vrais positifs + 11 faux positifs [DFT amyloïde positif)), ce qui fait une VPP de 80 %. Au total, la TEP amyloïde β positive a augmenté la probabilité que le syndrome clinique représente une variante de MA de 50 % à 80 %. Bien qu'actuellement non recommandée pour une utilisation clinique, la connaissance du

statut ApoE aiderait à affiner l'interprétation par le clinicien d'un résultat TEP positif pour ce patient (87 % de probabilité de MA si ApoE4- et 69 % si ApoE4 +).

Cas 2 - TEP β-amyloïde négative : un patient de 62 ans est référé à une clinique de mémoire pour des problèmes de langage progressifs. Le patient présentait à la fois la variante non fluide de l'aphasie progressive primaire (APP) et la variante logopénique de l'APP (agrammatisme, difficultés à trouver des mots, problèmes de répétition), d'où le diagnostic d'APP mixte. L'IRM et la TEP-FDG démontrent une atrophie et un hypométabolisme pariétal gauche, avec préservation du cortex cingulaire postérieur. Sur la base des preuves actuelles, environ 50 % des phénotypes mixtes d'APP sont causés par une pathologie Alzheimer, le reste par une pathologie DFTL ou d'autres pathologies atypiques (Spinelli, Mandelli et al. 2017, Bergeron, Gorno-Tempini et al. 2018). Le clinicien a prescrit une TEP amyloïde β, qui a été visuellement lue comme négative. Sur la base du tableau de VPN, la probabilité que le syndrome d'APP mixte soit causé par une pathologie Alzheimer diminue de 50 % à 10 %. Cela pourrait orienter le clinicien vers la prise en compte d'autres pathologies pour expliquer les symptômes du patient. À noter, la connaissance du statut ApoE n'affinerait pas significativement l'interprétation de la TEP négative (9 % si ApoE4-, 12 % si ApoE4 +).

LIMITATIONS

Notre approche fondée sur des données probantes pour l'interprétation clinique de la TEP amyloïde présente des limites. Premièrement, le risque de faux positifs ou de faux négatifs pathologiques est déduit des études d'autopsie, qui ont elles-mêmes des limites. Afin de valider rapidement les traceurs de la TEP amyloïde β, les chercheurs ont étudié les patients âgés en fin de vie, ce qui limite la généralisation aux situations cliniquement pertinentes (p. ex., les cas d'apparition précoce, les troubles cognitifs légers) (Rabinovici 2015). De plus, le délai entre la TEP et le décès, bien que limité à un an dans la plupart des études, peut sous-estimer la sensibilité de la TEP (les « faux négatifs » peuvent avoir été de vrais négatifs au moment du scan). Deuxièmement, inférer les « faux positifs » clinico-pathologiques de la TEP amyloïde β (pathologie amyloïde comorbide liée à l'âge) sur la base des taux de positivité amyloïde chez les individus cognitivement normaux présente des limites. Bien que la pathologie amyloïde β soit détectée chez environ 20 à 30 % des individus cognitivement normaux, des études ont montré que ces patients peuvent présenter une légère déficience cognitive à l'évaluation neuropsychologique par rapport aux individus amyloïdes négatifs (Petersen, Wiste et al. 2016, Jack, Wiste et al. 2019). En d'autres termes, la pathologie amyloïde β peut affecter le phénotype clinique même en cas de comorbidité avec des pathologies primaires non-Alzheimer. De plus, les taux de positivité amyloïde chez les individus en bonne santé peuvent ne pas s'appliquer à tous les scénarios cliniques. Par exemple, il est connu que les taux de positivité amyloïde dans la démence à corps de Lewy sont beaucoup plus élevés que les autres démences non-Alzheimer (Ossenkoppele, Jansen et al. 2015). D'un

autre côté, les critères d'utilisation de la TEP amyloïde mentionnent que cette technologie n'est pas recommandée pour différencier la MA de la DLB (Johnson, Minoshima et al. 2013). Troisièmement, il demeure ardu de savoir si la distinction entre les pathologies primaires et comorbides sera importante d'un point de vue thérapeutique ; y aurait-il un avantage à traiter tous les patients avec troubles neurocognitifs amyloïdes positifs, quelle que soit leur pathologie primaire ?

CONCLUSION

Notre approche basée sur les données probantes a permis de développer un tableau facile d'utilisation et basé sur les données probantes pour améliorer l'interprétation de la TEP amyloïde en clinique de recherche de la mémoire. La connaissance du statut ApoE pourrait affiner l'interprétation de la TEP amyloïde à l'avenir.

CHAPITRE 6 : IMPACT DE L'ANALYSE DES BIOMARQUEURS ALZHEIMER DANS LE LCR SUR LE DIAGNOSTIC DES TROUBLES NEUROCOGNITIFS EN CLINIQUE DE RECHERCHE DE LA MÉMOIRE

Manuscrit Stiffel, M.*, **Bergeron, D.*,** Mourabit, K., Meilleur-Durand, C., Sellami, L., Molin, P., Nadeau, Y., Fortin, M.P., Caron, S., Poulin, S., Verret, L., Bouchard, R.W., Teunissen, C., Laforce, R. Jr. Use of Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers in a tertiary-care memory clinic. *Can J Neurol Sci. 2021 Apr 13:1-23.*

RÉSUMÉ Dans cette étude, nous étudions notre expérience locale avec la ponction lombaire et l'analyse du LCR pour l'évaluation diagnostique de patients avec troubles neurocognitifs précoces en clinique de mémoire de 3e ligne. Nous avons passé en revue 262 patients chez qui une analyse du LCR a été effectuée pour clarifier le diagnostic du trouble neurocognitif. Nous n'avons pas observé de complication grave à la ponction lombaire et l'analyse de LCR a permis de clarifier le diagnostic clinique pathologique chez une majorité des patients, avec ajustement de l'approche thérapeutique. Nous considérons que notre expérience positive devrait encourager davantage de cliniques de mémoire au Canada à utiliser cet outil diagnostique.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers are promising tools to help identify the underlying pathology of neurocognitive disorders. In this manuscript, we report our experience with AD CSF biomarkers in 262 consecutive patients in a tertiary-care memory clinic.

Methods: We retrospectively reviewed 262 consecutive patients who underwent lumbar puncture (LP) and CSF measurement of AD biomarkers (Aβ1-42, total Tau or t-Tau and p-Tau181). We studied the safety of the procedure and its impact on patients' diagnosis and management.

Results: The LP allowed to identify prodromal AD in 72 of 121 patients (59%) with early-onset amnestic mild cognitive impairment (aMCI) with high probability of progression to AD; to distinguish the behavioural/dysexecutive variant of AD from the behavioural variant of frontotemporal dementia (bvFTD) in 25 of 45 patients (55%) with an atypical neurobehavioural profile; to identify AD as the underlying pathology in 15 of 27 patients (55%) with atypical or unclassifiable primary progressive aphasia (PPA); and to distinguish AD from other disorders in 9 of 29 patients (31%) with psychiatric differential diagnoses and 19 of 40 patients (47%) with lesional differential diagnoses (normal pressure hydrocephalus, encephalitis, prion disease, etc.). No major complications occurred following the LP.

Interpretation: Our results suggest that CSF analysis is a safe and effective diagnostic tool in select patients with neurocognitive disorders. In accordance with the most recent Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD5) guidelines, a wider use of this biomarker in tertiary-care memory clinics in Canada is recommended.

INTRODUCTION

La ponction lombaire (PL) est une technique simple pour échantillonner le liquide céphalorachidien (LCR) et ainsi offrir une fenêtre sur la biochimie du système nerveux central. Une vaste littérature suggère désormais qu'un diagnostic biologique de la maladie d'Alzheimer (MA) peut être établi en utilisant des mesures de protéines pathogènes dans le LCR (Zetterberg, Rohrer et al. 2017). Nous savons depuis plus de 25 ans que la diminution des niveaux d'amyloïde β dans le LCR reflète l'agrégation en plaques d'amyloïde β dans le cortex (Farlow, Ghetti et al. 1992, Van Nostrand, Wagner et al. 1992, Strozyk, Blennow et al. 2003) - une caractéristique essentielle du diagnostic pathologique de la MA ; et que des niveaux élevés de protéine Tau associés aux microtubules dans le LCR reflètent la pathologie axonale dans la MA (Blennow, Wallin et al. 1995, Vigo-Pelfrey, Seubert et al. 1995). L'analyse du LCR est désormais reconnue comme un outil de diagnostic fiable de la MA dans les critères de diagnostic NIA-AA et IWG-2 (McKhann, Knopman et al. 2011, Dubois, Feldman et al. 2014), et elle est largement utilisée dans les cliniques de recherche de la mémoire européennes (Leuzy, Chiotis et al. 2016, Miller, Balasa et al. 2017). Au Canada, la ponction lombaire et l'analyse du LCR sont effectuées dans certaines cliniques de de mémoire dans le cadre du « Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative » (ADNI) (Kang, Korecka et al. 2015), mais l'utilisation clinique de l'analyse du LCR demeure peu utilisée au Canada actuellement (Rosa-Neto, Hsiung et al. 2013). Dans ce manuscrit, nous rapportons notre expérience clinique avec l'analyse du LCR pour le diagnostic de 262 patients consécutifs vus à notre clinique de mémoire académique.

MÉTHODES

SÉLECTION DES PATIENTS

La Clinique interdisciplinaire de la mémoire du CHU de Québec (CIME) est la plus ancienne clinique de la mémoire au Canada (Laforce, Verret et al. 2017). Il est visité par 1 500 patients par an en moyenne, généralement pour une évaluation plus approfondie d'un trouble neurocognitif, après une évaluation initiale non concluante par un médecin de soins primaires. Tous les patients sont évalués conformément aux « Recommandations des 4^{e} et 5^{e} Conférences canadiennes de consensus sur le diagnostic et le traitement de la démence » (Eric 2020). La consultation initiale comprend généralement l'anamnèse, l'examen physique, le dépistage cognitif, le dépistage cognitif ciblé, les analyses sanguines de base et l'imagerie cérébrale avec tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique (IRM). Ce bilan diagnostique initial permet d'identifier plus de 70 % des patients avec une certitude diagnostique élevée sur la base des critères de diagnostics actuels de la maladie d'Alzheimer et autres démences. Lorsque le diagnostic n'est pas clair, les patients peuvent être dirigés vers d'autres tests neuropsychologiques ou à une tomographie par émission de positrons au ^{18}F-fluorodésoxyglucose (TEP-FDG). Lorsque le diagnostic n'est pas clair, les

cliniciens peuvent répéter la TEP-FDG (Bergeron, Beauregard et al. 2016) ou prescrire soit un biomarqueur amyloïde incluant la TEP-amyloïde ou la PL avec analyse du LCR pour les biomarqueurs de la MA (figure 1).

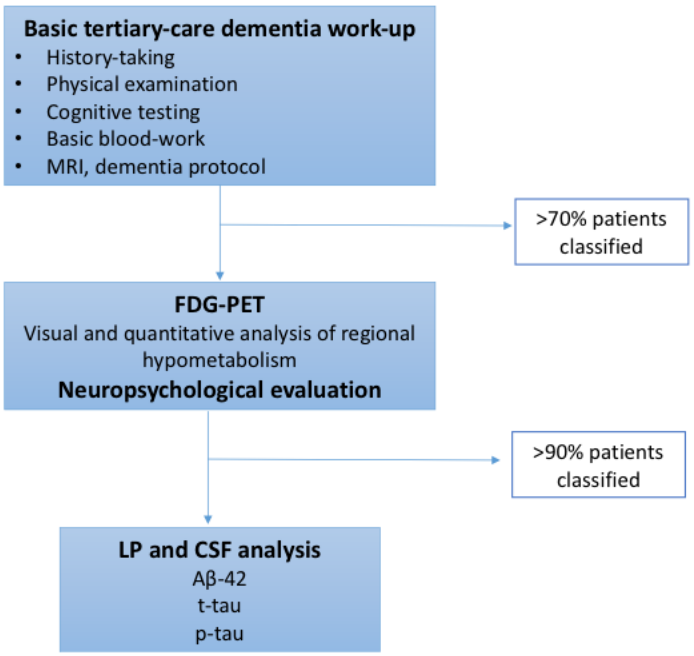


Figure 1. Algorithme diagnostique à la clinique interdisciplinaire de la mémoire de l'Enfant-Jésus.

Ponction lombaire et analyse du LCR

Toutes les PL ont été effectuées par trois neurologues expérimentés (LV, RWB, RL) selon les directives canadiennes et internationales (Engelborghs, Niemantsverdriet et al. 2017). Nous avons collecté un total de 5 à 20 ml de LCR divisé en trois à quatre tubes stériles en polypropylène d'environ 10 ml de LCR chacun : 1) décompte cellulaire, 2) biochimie (glucose, protéines), 3) biomarqueurs de la MA et 4) investigations infectieuses et/ou auto-immunes supplémentaires dans certains cas. Les patients sont restés en décubitus dorsal pendant 15-30 minutes, suivis d'une mobilisation progressive. Tous les tubes en polypropylène identifiés pour l'analyse des biomarqueurs de la MA ont été centrifugés à 2000 × g pendant 10 minutes à température ambiante dans les 15 minutes suivant la PL. Ils ont été divisés en aliquotes de 2 ml dans de petits tubes en polypropylène et conservés à –80 °C à l'aide de glace carbonique. Un tube de 2 ml a été envoyé par courrier express sur glace sèche au Amsterdam VUmc Alzheimercentrum pour l'analyse de biomarqueurs de la MA. Les deux autres millilitres ont été stockés localement à –80 °C. Les concentrations en Aβ-42, Tau total (t-Tau) et Tau phosphorylé à la thréonine 181 (p-Tau181) ont

été mesurées avec le test INNO-BIA AlzBio3 Luminex (Fujirebio, anciennement Innogenetics, Gent, Belgique). Toutes les analyses du LCR ont été effectuées à la fin de l'étude au VUmc d'Amsterdam aux Pays-Bas en utilisant le même lot de réactifs. Les valeurs de référence étaient >640 pg/ml pour Aβ-42, <375 pg/ml pour t-Tau et <52 pg/ml pour p-Tau 181 selon des études de validation monocentriques (Zwan, van Harten et al. 2014). En raison de la hausse des valeurs d'Aβ-42 mesurées avec Innotest ELISA au cours des deux dernières décennies (causées par des changements dans les kits ELISA au fil du temps), les valeurs de référence pour Aβ-42 ont changé au fil du temps, d'abord > 550 pg/ml, puis > 640 pg/ml, > 680 pg/ml, puis > 1000 pg/ml (Schindler, Sutphen et al. 2018, Tijms, Willemse et al. 2018). Un profil LCR pour la MA a été défini comme un abaissement de l'Aβ-42 et une élévation d'au moins une mesure de Tau. En présence de valeurs absolues à la limite de la positivité, un rapport p-Tau/Aβ-42 a été calculé pour faciliter l'interprétation des résultats ; un rapport supérieur à 0,024 suggère une physiopathologie d'Alzheimer (Herukka, Simonsen et al. 2017).

Collecte de données et analyses statistiques

Pour tous les patients, nous avons rétrospectivement récupéré les variables suivantes: âge au moment de la PL, sexe, nombre d'années d'études, score MMSE (/30) le plus proche de la PL (<6 mois), date de la PL, niveaux d'Aβ-42, t-Tau et p-Tau 181, complications mineures et/ou majeures de la PL (mineur: céphalées post-PL, céphalées post-PL, infection mineure ne nécessitant pas d'antibiotiques ; majeur: infection du SNC nécessitant des antibiotiques, saignement important, céphalée post-PL nécessitant un « blood patch »), date de la TEP amyloïde si applicable, lecture visuelle de la TEP amyloïde (positif/négatif), concordance entre PL et TEP-amyloïde, diagnostics primaires et alternatifs avant la PL, diagnostics primaires et alternatifs après la PL, changement de diagnostic et/ou de prise en charge après la PL.

Résultats

Caractéristiques des patients

Entre juillet 2015 et avril 2020, 3755 patients ont été évalués à la CIME ; chez 262 patients (7 %), une PL a été réalisée pour aider à clarifier le diagnostic du trouble neurocognitif. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1. Les patients étaient, en moyenne, jeunes (67,5 ± 2 ans), bien éduqués (12,7 ± 2 ans d'éducation) et à un stade précoce de la maladie (MMSE 26 ± 3/30). L'indication pour la PL couvrait un large éventail de scénarios cliniques (figure 2). À travers les 262 LP, 121 (46 %) ont été prescrites pour identifier la MA prodromique chez les patients présentant un trouble cognitif léger amnésique (TCLa) avec une forte probabilité d'évolution vers la MA, 45 (17 %) ont été prescrites pour distinguer la variante comportementale de la démence frontotemporale (vcDFT) de la variante comportementale/dysexécutive de la MA,

27 (10 %) pour identifier la pathologie sous-jacente dans l'aphasie progressive primaire (APP) avec des caractéristiques mixtes/non classifiées, 29 (11 %) pour différencier la MA des conditions psychiatriques (dépression, trouble psychotique, troubles de l'attention, trouble bipolaire, etc.) et 40 (15 %) pour distinguer la MA d'autres affections.

Tableau 1. Caractéristiques de la cohorte

	Cohorte complète	**Trouble cognitif léger, forme amnésique**
Patients (n, %)	262 (100 %)	113 (43 %)
Âge (années)	67.5 ± 9	68.0 ± 3
Sexe (n, % féminin)	128 (49%)	63 (56%)
Éducation (années d'éducation)	12.7 ± 2	13.1 ± 6
Score MMSE (/30)	26 ± 3	27 ± 2
Positivité amyloïde (n, %)	140 (53%)	67 (59%)

MCI: mild cognitive impairment

RÉSULTATS LCR

Dans la cohorte totale, 140 patients sur 262 (53 %) avaient des niveaux abaissés d'Aβ-42 et 122 patients avaient des niveaux d'Aβ-42 normaux. Sept patients avaient à la fois une analyse du LCR et des résultats de TEP amyloïde. Le LCR et la TEP-amyloïde étaient concordants dans 6/7 (86 %) des cas pour le statut amyloïde β. Le cas discordant était un patient avec une consommation chronique d'alcool, une dépression et une suspicion clinique de MA dont le LCR Aβ-42 était limite (550 pg/mL) et t-Tau et p-Tau181 étaient normaux (163 pg/ml et 25 pg/ml respectivement).

IMPACT SUR LE DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE

La PL a été réalisée pour exclure la présence d'une pathologie de la MA chez 121 patients avec TCLa (moyenne MMSE 26,7). La PL a montré un profil de LCR compatible avec la physiopathologie de la MA chez 72/121 patients (59 %) ; ces patients ont reçu un diagnostic de MA prodromique et un traitement par inhibiteur de l'acétylcholinestérase a été instauré. Les 49 patients avec un profil de LCR normal ont été rassurés que la PL n'ait pas révélé de changements concordants avec la MA, et que les patients avec la MCI amyloïde négative ont généralement un meilleur pronostic cognitif. Chez les patients ayant un profil cognitif atypique ou TEP-FDG

anormale, une pathologie neurodégénérative alternative a été envisagée. Un patient a reçu un diagnostic de vcDFT et un autre un diagnostic de tauopathie primaire liée à l'âge (PART).

La PL a été réalisée chez 45 patients pour distinguer la pathologie de la MA de la DFT chez les patients présentant une présentation comportementale atypique ; la PL a montré un profil de LCR compatible avec la physiopathologie de la MA chez 25/45 (55 %) de ces patients, conduisant à un diagnostic de MA comportementale/dysexécutive. 20/45 patients étaient amyloïdes négatives ; 17 de ces patients ont été diagnostiqués avec la vcDFT, un avec le syndrome corticobasal, et deux avaient des diagnostics incertains au moment où les dossiers ont été analysés. La PL a conduit à un changement du diagnostic primaire dans 23 (51 %) des cas.

La PL a été réalisée chez 27 patients atteints de PPA et d'un syndrome clinique anatomique qui ne permettaient pas une classification parmi l'une des trois variantes. La PL a montré un profil de LCR conforme à la physiopathologie de la MA chez 15/27 (55 %) des patients, conduisant à un diagnostic d'APP mixte secondaire à une pathologie Alzheimer. 12/27 patients étaient amyloïdes négatives et diagnostiqués avec une APP causée par une pathologie DFTL. Plus précisément, les patients amyloïdes négatifs ont été diagnostiqués avec les variantes sémantiques (quatre patients) et non fluides (quatre patients) de l'APP, l'apraxie progressive primaire de la parole (un patient) et les troubles de la mémoire subjective (trois patients).

Chez 40 patients, la PL a été réalisée pour distinguer la MA d'autres troubles comme la démence vasculaire, l'hydrocéphalie à pression normale, l'encéphalite paranéoplasique, l'encéphalite LGG1, la maladie à prions, etc. Le LCR était évocateur d'une pathophysiologie de la MA chez 19/40 (47 %) des patients, chez qui un traitement par inhibiteur de l'acétylcholinestérase a été instauré. Chez sept patients, la biochimie, le décompte cellulaire et la culture du LCR ont contribué au diagnostic de conditions telles que l'encéphalite limbique et la sclérose en plaques, ou à exclure des conditions telles que la maladie de Creutzfeld-Jackob. Chez six patients présentant une hydrocéphalie disproportionnée à l'imagerie, la PL a permis de mesurer la réponse clinique au drainage du LCR (« spinal tap test ») ; quatre de ces patients ont été diagnostiqués avec une hydrocéphalie à pression normale et deux patients avaient une analyse du LCR compatible avec la MA. Chez 29 patients, l'analyse du LCR a permis de distinguer la MA des troubles psychiatriques. Le profil du LCR était conforme à la physiopathologie de la MA chez neuf patients sur 29 (31 %). Les 20 patients avec un profil LCR normal ont été rassurés que le LP n'ait pas révélé de changements compatibles avec la MA et ont été diagnostiqués avec des diagnostics psychiatriques (allant des conditions dysthymiques à la psychose). Un patient a été diagnostiqué avec une vcDFT comportementale au suivi.

Le but ultime de la PL est d'améliorer la précision du diagnostic et d'orienter les décisions cliniques en matière de traitement. Dans la cohorte totale de 262 patients, 140 (53 %) patients ont révélé

des biomarqueurs du LCR compatibles avec la pathologie Alzheimer. Sur ces 140 patients avec une PL positive, un traitement avec un inhibiteur de l'acétylcholinestérase a été initié chez 117 (84 %) patients au suivi. Parmi les patients restants, 23 (16 %) prenaient déjà un inhibiteur avant leur PL (prescrit par le médecin référent ou par l'équipe de la clinique de la mémoire sur la base de l'hypothèse étiologique) et cela a été poursuivi. Au total, 32 (12 %) patients qui ont consulté prenaient déjà des inhibiteurs, 27 (84 %) ont été poursuivis après la PL et 5 (16 %) ont été arrêtés.

Sécurité de la procédure

Notre revue rétrospective n'a identifié aucune complication majeure de la PL effectuée à la clinique de la mémoire. Les complications mineures (p. ex., maux de tête post-PL) n'ont pas été systématiquement notées dans les dossiers des patients. Aucun patient n'a subi de « blood patch » pour une fuite de LCR liée à la PL. Aucun patient n'a été soumis à un traitement antibiotique pour une infection de la peau et/ou du LCR.

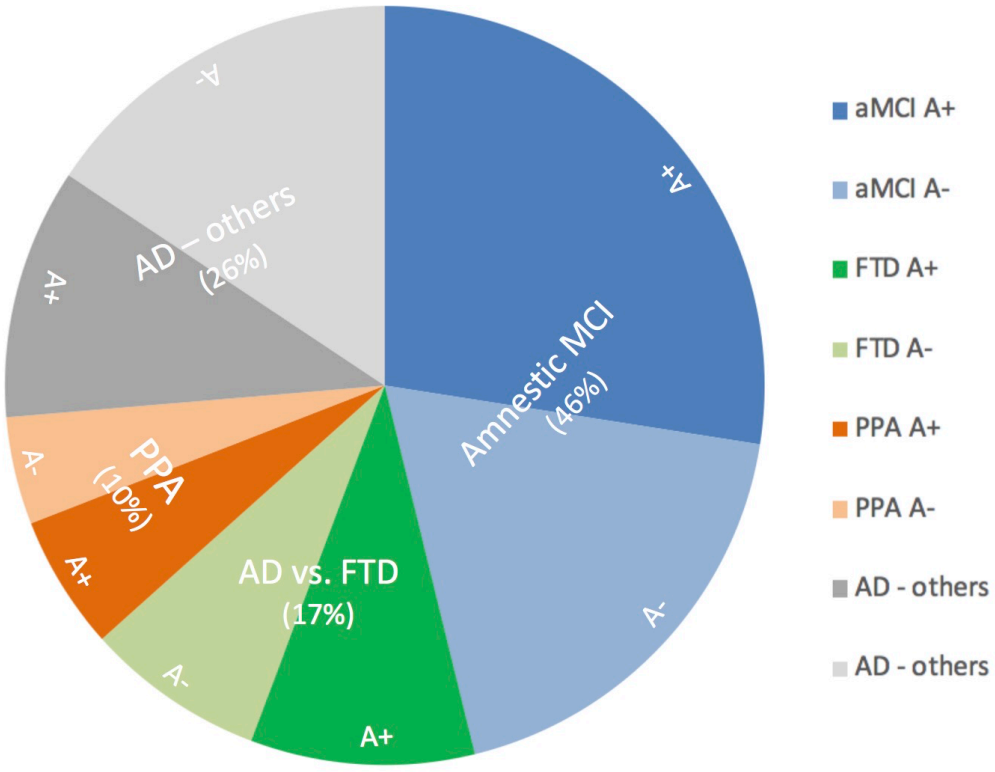


Figure 2. Indications cliniques de la ponction lombaire.

Abbreviations: A+: amyloïde-positif ; A-: amyloïde négative ; AD: Alzheimer's disease; aMCI: amnestic mild cognitive impairment; FTD: frontotemporal dementia; PPA: primary progressive aphasia; Psy: Psychiatric disorder

INTERPRÉTATION

Dans ce manuscrit, nous rapportons notre expérience avec l'analyse du LCR pour le diagnostic de 262 patients atteints de troubles neurocognitifs dans une clinique de mémoire. À notre connaissance, il s'agit de l'expérience clinique d'analyse des biomarqueurs du LCR la plus significative dans ce contexte au Canada. L'analyse du LCR a aidé à établir un diagnostic précoce de la MA prodromique chez les patients atteints de TCLa à haut risque de MA, a aidé à distinguer les variantes cliniques de la MA (comportementale/dysexécutive, langagière) des variantes de la DFT et a aidé à distinguer la MA des autres troubles (psychiatriques, vasculaires, inflammatoire, etc.). Les niveaux d'Aβ-42 dans le LCR étaient concordants avec le PET amyloïde dans 83 % des cas, conformément aux études précédentes (Zwan, van Harten et al. 2014, Leuzy, Chiotis et al. 2016, Janelidze, Pannee et al. 2017). Chez certains patients, la PL a permis de confirmer ou d'exclure d'autres diagnostics par biochimie, décompte cellulaire et culture de LCR ; ou par une évaluation clinique après une PL évacuatrice. Aucune complication majeure n'est survenue après la PL. Ces résultats suggèrent que l'analyse du LCR est un outil de diagnostic sûr et efficace dans les cas de troubles neurocognitifs complexes/atypiques, d'où l'intérêt pour les cliniques canadiennes de la mémoire de mettre en place une infrastructure pour gérer et analyser les biomarqueurs du LCR pour la MA et autres troubles neurocognitifs. Ces résultats sont également conformes aux lignes directrices canadiennes sur la démence les plus récentes du CCCDTD5, recommandant l'utilisation de biomarqueurs du LCR pour le diagnostic des cas de démence atypiques et complexes (Eric 2020).

SÉCURITÉ DE LA PONCTION LOMBAIRE EN CLINIQUE DE LA MÉMOIRE

Notre étude a confirmé la sécurité de la PL en clinique de la mémoire, car aucune complication grave n'est survenue chez nos 262 patients. Malheureusement, en raison de son caractère rétrospectif et de la consignation variable des complications mineures dans le dossier médical (maux de tête mineurs, maux de dos, etc.), cette étude n'a pas permis de tirer une conclusion à cet égard. Dans une étude de faisabilité multicentrique sur la ponction lombaire, un consortium de 23 centres universitaires européens de démence a récemment étudié les performances et les complications de la PL pour le diagnostic de trouble neurocognitif dans une cohorte de 3868 patients (Duits, Martinez-Lage et al. 2016). Après la procédure, 17 % des patients ont signalé des maux de dos et 19 % des céphalées. Les céphalées ont disparu en quatre jours dans 78 % des cas. Seuls 11 patients (0,3 %) ont reçu un « blood patch », et 23 (0,7 %) ont été hospitalisés. Une aiguille atraumatique et un âge> 65 ans étaient associés à une prévalence plus faible de plaintes post-PL.

PROPRIÉTÉS DIAGNOSTIQUES DES BIOMARQUEURS DU LCR ET COMPARAISON AVEC LE PET AMYLOÏDE

Dans cette étude, le fort impact diagnostique de l'analyse du LCR est dérivé de l'hypothèse que le CSF Aβ-42, t-Tau et p-Tau 181 reflètent de manière fiable la neuropathologie de la MA ; aucune confirmation d'autopsie standard n'a été disponible chez nos patients. Plusieurs études convergentes ont mis en évidence la corrélation inverse entre les plaques Aß-42 du LCR et les plaques Aβ cérébrales lors de l'autopsie ou de la biopsie cérébrale chez les témoins sains, les démences MCI, AD et non AD (Farlow, Ghetti et al. 1992, Van Nostrand, Wagner et al. 1992, Strozyk, Blennow et al. 2003, La Joie, Visani et al. 2020). Il a également été démontré que le T-Tau et le P-Tau181 du LCR étaient en corrélation avec la pathologie de l'enchevêtrement néocortical à l'autopsie ou à la biopsie cérébrale (Blennow, Wallin et al. 1995, Vigo-Pelfrey, Seubert et al. 1995, Buerger, Ewers et al. 2006). Par la suite, l'émergence des ligands TEP Aβ et Tau a permis de visualiser les plaques Aβ dans le cerveau des patients vivants (Villemagne, Fodero-Tavoletti et al. 2015, Laforce, Soucy et al. 2018, Fleisher, Pontecorvo et al. 2020). La concordance entre la positivité amyloïde montrée par les niveaux Aβ-42 dans le LCR et la TEP amyloïde est constamment restée autour de 90 %, quel que soit le ligand (Zwan, van Harten et al. 2014, Leuzy, Chiotis et al. 2016, Janelidze, Pannee et al. 2017), et les niveaux de t-Tau et p-Tau181 dans le LCR ont montré une bonne corrélation avec la liaison du traceur Tau à la TEP (Mattsson, Scholl et al. 2017). En ce qui concerne son utilisation en trouble cognitif léger, le statut anormal du LCR Aβ-42, t-Tau et p-Tau181 a été associé à une conversion plus élevée vers la MA et un délai plus court de conversion (Hampel, Teipel et al. 2004, Herukka, Simonsen et al. 2017, van Maurik, Zwan et al. 2017).

LIMITES ET PERSPECTIVES

Les limites de l'utilisation de l'analyse du LCR dans les cliniques de la mémoire de soins tertiaires comprennent le caractère invasif de la technique, le risque de complications mineures et majeures, le manque d'harmonisation des méthodes de manipulation des échantillons de LCR et la dérive à la hausse des valeurs d'Aβ-42 au fil du temps en raison des changements dans les kits ELISA. Les efforts multicentriques en cours visent à mieux standardiser la manipulation et l'analyse des échantillons de LCR afin de faciliter leur utilisation clinique généralisée (Teunissen, Petzold et al. 2009, Mattsson, Andreasson et al. 2013, Kang, Korecka et al. 2015). Notre étude a ses limites, car elle était une évaluation rétrospective de l'utilisation de la PL à notre clinique de la mémoire. Cela implique un biais de sélection significatif, car la PL n'a été réalisée que chez une minorité de patients évalués dans notre clinique de la mémoire (figure 1), lors du bilan standard de la clinique de la mémoire (évaluation clinique et neuropsychologique, tests de laboratoire, IRM, TEP-FDG) n'a pas permis de poser un diagnostic clair. Néanmoins, notre étude fournit des données réelles sur l'utilisation clinique de l'analyse du LCR dans les cliniques de la mémoire de soins tertiaires. Dans cette étude, nous n'avions accès qu'aux mesures de l'Aβ-42, t-Tau et p-Tau181,

conformément aux recommandations du consensus international (Simonsen, Herukka et al. 2017, Lewczuk, Riederer et al. 2018). Cependant, le domaine des biomarqueurs à base de LCR évolue rapidement et plusieurs nouveaux tests sont maintenant disponibles pour évaluer le métabolisme Aβ (sAPPα, sAPPβ, Aβ-40, Aβ-38), les synucléinopathies (a-synucléine), la neurodégénérescence (neurofilament, NSE, VLP -1, la neurogranine, HFABP) et l'activation gliale (YKL-40, MCP-1, GFAP) (Olsson, Lautner et al. 2016, Teunissen and Parnetti 2016). Bien que les tests validés pour ces nouveaux biomarqueurs ne soient pas facilement disponibles pour la pratique clinique, ils ont un grand potentiel pour améliorer la précision diagnostique de la MA, mais aussi de la FTD et d'autres troubles neurodégénératifs (Teunissen, Elias et al. 2016, Alcolea, Vilaplana et al. 2017). Par conséquent, bien que la TEP ne permette pas actuellement l'utilisation concomitante de plusieurs traceurs, l'analyse du LCR a le potentiel de nous informer sur l'homéostasie d'un large éventail de voies biologiques afin de parvenir à un diagnostic biologique plus précis des troubles neurocognitifs.

CONCLUSION

Dans l'ensemble, nos résultats démontrent la sécurité et l'utilité clinique des biomarqueurs du LCR pour le diagnostic de certains patients atteints de troubles neurocognitifs et visent à encourager leur utilisation accrue dans les cliniques de recherche de la mémoire au Canada.

PROJET ADDITIONNEL POUR L'OBJECTIF 1 :

MANUSCRITS SUPPLÉMENTAIRES 5 ET 6

Laforce, R. Jr., Sellami, L., **Bergeron, D.**, Verret, L., Fortin, M.P., Houde, M., Roy, M., Poulin, S., Macoir, J., Hudon, C., Bouchard, R.W. (2016). Dépistage cognitif de Québec (test de dépistage cognitif). http://www.dcqtest.org/.

Sellami, L., Meilleur-Durand, S., Chouinard, A.M., **Bergeron, D.**, Verret, L., Poulin, S., Jean, L., Fortin, M.P., Nadeau, Y., Molin, P., Caron, S., Macoir, J., Hudon, C., Bouchard, R.W., Laforce, R. Jr. (2018). The Dépistage Cognitif de Québec: A New Clinician's Tool for Early Recognition of Atypical Dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 46(5-6), 310-321.

Laforce, R. Jr., Sellami, L., **Bergeron, D.**, Paradis, A., Verret, L., Fortin, M.P., Houde, M., Roy, M., Poulin, S., Macoir, J., Hudon, C., Bouchard, R.W. (2018). Validation of the Dépistage cognitif de Québec: A New Cognitive Screening Tool for Atypical Dementias. *Arch. Clin. Neuropsychol.* Feb 1 :33(1), 57-65.

Dans le cadre de mes travaux à la CIME, j'ai participé à l'élaboration et la validation du Dépistage cognitif de Québec (DCQ), un outil de dépistage cognitif ciblé pour les troubles neurocognitifs atypiques. Il est le fruit de la collaboration de neurologues, neuropsychiatres, gériatres, neuropsychologues et orthophonistes à la CIME, avec comme objectif d'améliorer le dépistage cognitif des patients avec trouble neurocognitif atypique. Le DCQ est un test d'environ 30-45 minutes qui évalue cinq index cognitifs ; il offre une évaluation cognitive plus poussée que le MMSE ou le MoCA, mais plus courte et plus facilement accessible que l'évaluation neuropsychologique (figure 1).

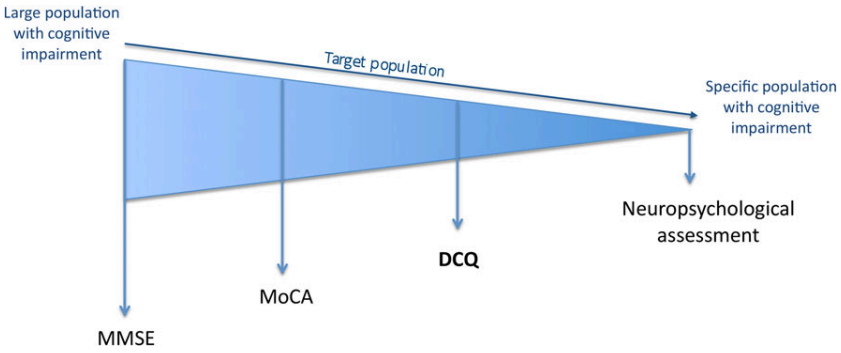


Figure 1. Positionnement du DCQ parmi les principaux outils de dépistage cognitif.

Le DCQ mesure cinq index cognitifs (mémoire, visuospatial, fonctions exécutives, langage, comportement) avec divers tests par index (figure 2). Il offre un score par index et un score total sur 100. Le DCQ a fait l'objet d'une validation auprès de 410 individus cognitivement normaux âgés de 50 à 89 ans et recrutés dans la communauté. Cette étude a permis d'établir des données normatives pour les différents index et de valider ses propriétés psychométriques.

Ensuite, nous avons effectué une étude multicentrique sur 628 participants, incluant des individus cognitivement normaux, des patients avec la MA typique et des patients avec troubles neurocognitifs atypiques (MA non-amnésique, APP, DFT, démence à corps de Lewy, etc.). L'étude a démontré une supériorité par rapport au MoCA pour détecter les troubles neurocognitifs atypiques et permis de définir des patrons d'atteintes dans différentes pathologies.

Le DCQ représente un outil prometteur pour améliorer le dépistage des troubles neurocognitifs atypiques. En ce sens, mon apport à ces travaux contribue directement aux objectifs de mon travail doctoral.

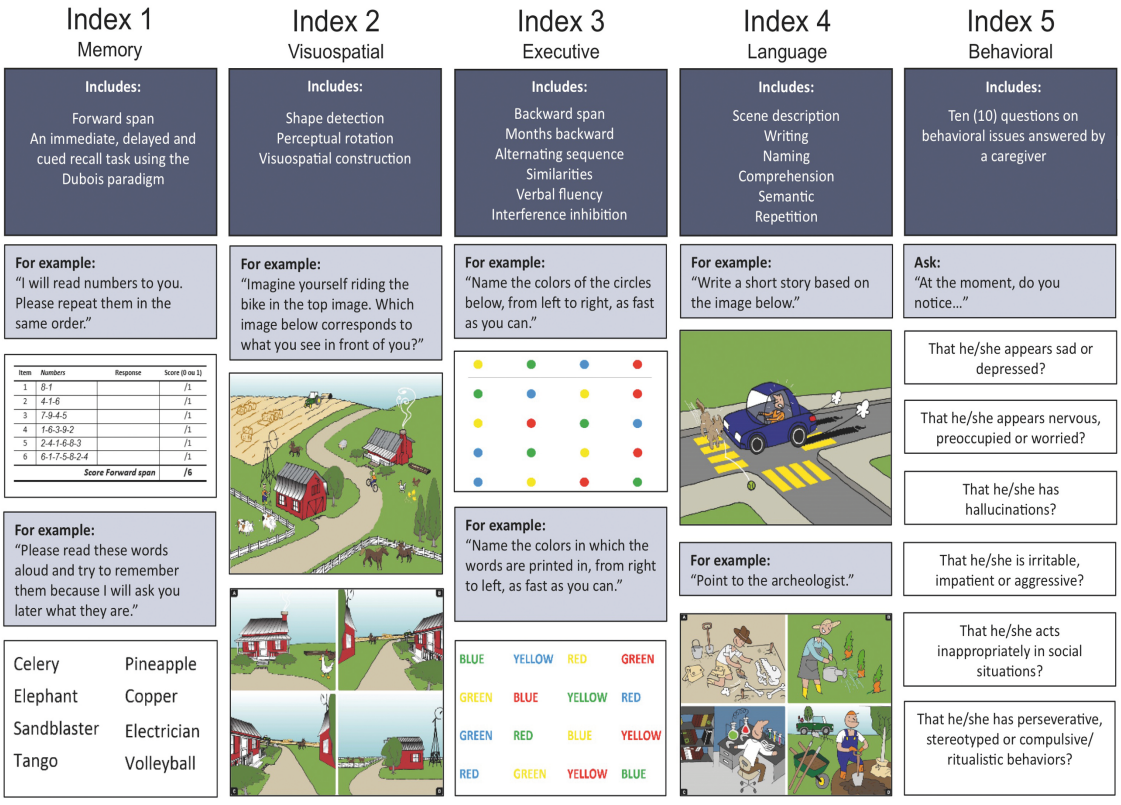


Figure 2. Représentation des différents index du DCQ et des tests cognitifs associés.

MANUSCRIT SUPPLÉMENTAIRE 7

Bergeron, D., Flynn, K., Verret, L., Poulin, S., Bouchard, R.W., Bocti, C., Fülöp, T., Lacombe, G., Gauthier, S., Nasreddine, Z., Laforce, R.J. (2017). Multicenter Validation of an MMSE-MoCA Conversion Table. *J. Am. Geriatr. Soc.* 65(5), 1067-1072.

Parmi les outils importants qui permettent un diagnostic précis et précoce des troubles neurocognitifs atypiques, les tests de dépistage cognitif jouent un rôle important. Malgré que les études principales incluses dans l'objectif 2 s'intéressent à des biomarqueurs (TEP-FDG, TEP-amyloïde, ponction lombaire et analyse du LCR), je me suis également intéressé durant mon doctorat aux tests de dépistage cognitif comme le DCQ, le MMSE et le MoCA. Le DCQ est un outil utile pour les troubles neurocognitifs atypiques, mais il n'est pas utilisé à grande échelle dans le monde actuellement. Le MMSE est le test le plus utilisé dans le monde, mais il a plusieurs lacunes importantes, notamment un effet plafond important pour les patients avec une bonne scolarité, ce qui limite le diagnostic précoce de la MA (Tombaugh and McIntyre 1992, Mitchell 2009, Arevalo-Rodriguez, Smailagic et al. 2015, Tsoi, Chan et al. 2015). La transition vers des tests de dépistage plus performants comme le MoCA est limitée par l'absence de conversion entre le MMSE et le MoCA ; considérant que le MoCA est utile pour le dépistage mais que le MMSE est utile pour le suivi longitudinal de la détérioration cognitive. De plus, plusieurs études, notamment des études multicentriques sont limitées par des données manquantes pour le MMSE ou le MoCA dû à des différences dans leur utilisation. Dans cette étude, nous avons utilisé une banque de données de patients de plusieurs cliniques québécoises spécialisées en trouble neurocognitif (1492 patients) ainsi que la base de données ADNI (1202 patients) pour développer une table de conversion entre le score des deux tests de dépistage cognitif les plus fréquemment utilisés : le MMSE et le MoCA. L'objectif clinique de l'étude est de faciliter la transition entre l'utilisation du MMSE et l'utilisation du MoCA pour le dépistage des troubles neurocognitifs, car nous croyons qu'il s'agit d'un test de dépistage plus performant. Nous avons calculé un intervalle de confiance pour la conversion d'un test à l'autre pour un nouveau patient. Cette étude ajoute à la littérature sur l'utilisation des tests cognitifs sur le dépistage des troubles neurocognitifs.

MANUSCRIT SUPPLÉMENTAIRE 8

Bergeron, D., Vermette, A., De La Sablonnière, J., Cayer, A.M., Laforce, R., Bouchard, R.W. (2017). Finger-to-Nose Test Findings in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* 55(4), 1335-1337.

Les études principales incluses dans l'objectives deux se concentrent sur des biomarqueurs avancés qui ne sont accessibles qu'aux cliniques de mémoire spécialisées. En parallèle, les neurologues de la clinique de mémoire s'intéressent à des signes cliniques simples qui peuvent être facilement reconnus en première ligne. L'un de ces signes cliniques simples est le « head-turning sign », décrit par Dr. Rémi W. Bouchard et qui est maintenant bien reconnu dans la littérature comme un signe clinique observé chez des patients atteints de la MA (Laforce, Verret et al. 2017). Dr. Bouchard a également décrit des signes cliniques observés lorsque les patients atteints de MA complètent la tâche du « doigt-nez » (qui vise principalement à évaluer la coordination associée à la fonction du cervelet) : le signe de la « pression distale » (où le patient appuie de façon exagérée sur le doigt, parfois de façon répétitive) et le « syndrome de la deuxième main » (où le patient est incapable de répéter la manœuvre avec la main controlatérale malgré qu'il avait bien compris les consignes avec la deuxième main). Dr. Bouchard consignait rigoureusement la présence de ces signes cliniques dans les dossiers des patients, mais n'avait pas publié ses observations au moment de mon arrivée à la CIME. Par notre étude, nous avons validé les propriétés diagnostiques de ces signes cliniques par une revue rétrospective du dossier de 461 patients suivis à la CIME. Nos résultats indiquent que ces signes sont fréquemment observés chez les patients atteints de la MA, moins souvent chez les patients atteints d'autres étiologies de troubles neurocognitifs, et rarement chez des individus cognitivement normaux. Ils sont parfois observés pour d'autres étiologies de troubles neurocognitifs (vasculaire, DFT), mais dans une proportion moindre. Cette étude contribue à améliorer la qualité de l'évaluation clinique des troubles neurocognitifs en décrivant des signes subtils à l'examen neurologique standard.

MANUSCRIT SUPPLÉMENTAIRE 9

Bensaïdane, M.R., Beauregard, J.M., Poulin, S., Buteau, F.A., Guimond, J., **Bergeron, D.**, Verret, L., Fortin, M.P., Houde, M., Bouchard, R.W., Soucy, J.P., Laforce, R. (2016). Clinical Utility of Amyloid PET Imaging in the Differential Diagnosis of Atypical Dementias and Its Impact on Caregivers. *J. Alzheimers Dis.* 52(4), 1251-62.

Dans l'étude 5, incluse sous l'objectif 2, je m'intéresse aux propriétés diagnostiques de la TEP-amyloïde, en utilisant une approche quantitative basée sur les données disponibles dans la littérature. Toutefois, indépendamment de l'influence quantitative d'une TEP-amyloïde positive ou négative sur la probabilité que le trouble neurocognitif soit causé par une pathologie de MA, il est important d'évaluer l'impact concret de l'utilisation de la TEP-amyloïde sur la prise en charge des patients et la vie quotidienne des patients et de leur famille. Nous avons donc lancé une étude prospective sur l'utilité clinique de la TEP amyloïde et l'impact de son utilisation sur les proches aidants. Nous avons évalué prospectivement 28 patients avec trouble neurocognitif atypique chez qui une TEP amyloïde (avec le traceur ^{18}F-NAV4694) a été effectuée pour clarifier le diagnostic différentiel. La TEP amyloïde était positive chez 14 patients et négative chez 14 patients. La TEP amyloïde a entraîné un changement de diagnostic chez 9/28 patients et un changement du plan de traitement chez 20/28 patients, en plus d'une augmentation significative du degré de certitude du clinicien en son diagnostic principal (augmentation de 44 % en moyenne). La connaissance du statut amyloïde était perçue positivement par les proches aidants, diminuant leur anxiété par rapport au futur et leur permettant de mieux s'y préparer. Notre étude suggère que la TEP amyloïde représente un outil diagnostique utile pour l'investigation diagnostique de patients avec troubles neurocognitifs atypiques chez qui l'évaluation clinique et paraclinique standard ne permet pas d'atteindre un diagnostic étiologique probable.

MANUSCRIT SUPPLÉMENTAIRE 10

Bergeron, D., Beauregard, J.M., Guimond, J., Fortin, M.P., Houde, M., Poulin, S., Verret, L., Bouchard, R.W., Laforce, R. (2016). Clinical Impact of a Second FDG-PET in Atypical/Unclear Dementia Syndromes. *J. Alzheimers Dis.* 49(3), 695-705.

Dans notre étude 4, nous nous intéressons à la valeur diagnostic d'un hypométabolisme du PCC dans les troubles neurocognitifs atypiques. Chez cette population de patient, une TEP-FDG ne permet pas toujours d'établir un diagnostic précis, même lorsque combiné avec une évaluation clinique spécialisée et une évaluation neuropsychologique. Chez ces patients, les algorithmes diagnostics suggèrent l'utilisation d'un biomarqueur de l'amyloïde. Parfois, ce biomarqueur est négatif ou son interprétation est complexe (positif chez un patient âgé, par exemple), et le diagnostic demeure imprécis. Dans cette situation, une option préconisée à la CIME pour préciser le diagnostic consistait à répéter la TEP-FDG pour clarifier les déficits régionaux du métabolisme cérébral. Il demeurait incertain si ceci avait une utilité clinique. Dans cette étude, nous avons évalué l'impact clinique d'une deuxième TEP-FDG pour clarifier le diagnostic différentiel de patients avec trouble neurocognitif atypique chez qui une évaluation clinique standard (incluant une IRM et une TEP-FDG) n'a pas permis d'obtenir un diagnostic étiologique probable. Il s'agit d'une étude rétrospective chez 59 patients chez qui deux TEP-FDG ou plus ont été effectuées à la CIME. Nous rapportons que la deuxième TEP-FDG a diminué le nombre de diagnostics incertains de 80 % à 34 %, un changement de diagnostic chez 24 % des cas et un changement du plan de traitement chez 22 % des cas ; et que l'impact clinique de la deuxième TEP-FDG était plus grand lorsqu'elle est répétée plus de 12 mois après le premier examen. À la lumière de ces résultats, nous suggérons dans une revue narrative subséquente un algorithme décisionnel selon lequel, dans la situation où un trouble neurocognitif est incertain après une évaluation clinique spécialisée, une IRM et une TEP-FDG, une deuxième TEP-FDG ou un biomarqueur amyloïde (TEP, analyse du LCR) peut être suggéré (Laforce, Soucy et al. 2018).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES FUTURES

Ce travail doctoral a permis de caractériser les variantes atypiques de la MA, notamment la variante dysexécutive-comportementale (étude 2) et la variante langagière (étude 3). Ces travaux ont permis de jeter les bases de critères diagnostics internationaux pour le diagnostic de la variante frontale de la MA (Ossenkoppele, Singleton et al. 2021) ; notre cohorte est citée parmi 8 études pour la TEP-FDG et parmi les 8 études pour la caractérisation neuropsychologique. De même, notre étude sur la prévalence de la pathologie amyloïde β dans les variantes d'APP a contribué à améliorer l'interprétation nuancée des biomarqueurs amyloïdes dans les formes atypiques d'Alzheimer, en montrant l'âge augmente la probabilité de pathologies multiples concomitantes (Graff-Radford, Yong et al. 2021). Sur le plan des outils diagnostics, nos travaux sur l'interprétation nuancée de la TEP amyloïde, basée sur les données probantes, a été citée dans de multiples revues sur l'utilisation de ce biomarqueur (Laforce, Soucy et al. 2018, Shea, Barker et al. 2018, Graff-Radford, Yong et al. 2021). Nos travaux sur la valeur de l'hypométabolisme du PCC dans les variantes atypiques d'Alzheimer a permis d'améliorer l'interprétation visuelle et semi-quantitative de cet examen, à la CIME et dans le monde. Notre étude sur l'utilisation des biomarqueurs du LCR en clinique de mémoire académique fut précurseur d'une mouvance d'utilisation croissante de ce biomarqueur au Canada. En ce sens, ce travail doctoral a permis d'ajouter quelques briques au corpus de littérature sur lequel les neurologues à travers le monde s'appuient pour poser un diagnostic précis et précoce des troubles neurocognitifs atypiques.

Nos travaux s'inscrivent dans un domaine de recherche extrêmement dynamique, ce qui soulève plusieurs interrogations sur leurs perspectives futures. Par exemple, comment les biomarqueurs sanguins – dont la valeur diagnostique s'améliore grâce à des méthodes d'analyse plus raffinées (Ashton, Hye et al. 2020, Park, Han et al. 2020, Pyun, Kang et al. 2020) – seront-ils intégrés dans l'algorithme d'investigation des patients avec trouble neurocognitifs ? Ces biomarqueurs, par leur nature non-invasive, pourraient même être appliqués comme dépistage de la phase présymptomatique de la MA dans la population générale sans trouble cognitif (Pyun, Kang et al. 2020). Ce pas vers un dépistage présymptomatique sera largement dépendant des succès thérapeutiques de thérapies anti-amyloïde dans cette phase présymptomatique ; ce qui, considérant les résultats encourageant d'essais clinique d'anticorps monoclonaux anti-amyloïde dans la MA en phase précoce (Alexander, Knopman et al. 2021, Mintun, Lo et al. 2021), pourrait survenir dans les prochains 5 à 10 ans. Nos travaux et ceux de nos collaborateurs sur l'interprétation nuancée des biomarqueurs sanguins, LCR et TEP prendra une portée d'autant plus importante auprès de cette population. L'intégration d'autres outils invasifs, comme la TEP-Tau, représentera également un défi. Plusieurs études récentes ont montré la valeur diagnostique du TEP-Tau, y compris dans les variantes atypiques de la MA (Leuzy, Smith et al. 2020,

Ossenkoppele, Lyoo et al. 2020, Ossenkoppele and Hansson 2021, Ossenkoppele, Smith et al. 2021). La valeur diagnostique comparative du TEP-Tau, face à la TEP-FDG, par exemple, demeure inconnue. Étant donné qu'il est impossible de faire une TEP-Tau et amyloïde de façon concomitante, la ponction lombaire et analyse du LCR représente vraisemblablement un outil plus complet et rapide pour obtenir un tableau complet de la pathologie sous-jacente à un trouble neurocognitif.

De plus, les avancées thérapeutiques récentes pour la MA modifient le rapport coût-bénéfice de tests diagnostiques coûteux et/ou invasif. En effet, il est bien démontré que l'atteinte d'un diagnostic précis et précoce des patients avec trouble neurocognitif améliore les issues cliniques en diminuant l'anxiété par rapport au diagnostic, permettant une meilleure planification du futur et permettant d'entreprendre un traitement symptomatique précoce (Dubois, Padovani et al. 2016). Ce bénéfice, de façon isolée, peut justifier l'utilisation d'un biomarqueur coûteux et invasif. Néanmoins, le plein ces outils diagnostiques prennent une valeur pronostique importante à la lumière des essais cliniques récents des anticorps monoclonaux anti-amyloïde, notamment l'aducanumab et le donanemab (Alexander, Knopman et al. 2021, Mintun, Lo et al. 2021). À travers les multiples essais cliniques des dernières années, fructueux et infructueux, il apparaît clair que l'efficacité de ce traitement est optimale lorsqu'il est initié dans les phases précoces de la maladie. Dans un essai clinique de phase 2, le donanemab, un anticorps monoclonal anti-amyloïde, a permis de ralentir le déclin cognitif et fonctionnel des patients comparativement au groupe contrôle (Mintun, Lo et al. 2021). Ces patients étaient sélectionnés comme ayant des déficits cognitifs relativement légers (MMSE 20 à 28) et des niveaux légers de déposition Tau à la TEP-Tau (SUVR < 1.46). Étant donné que les patients avec des formes atypiques d'Alzheimer présentent fréquemment des délais diagnostiques importants pouvant atteindre des années, et des niveaux de pathologie Tau souvent élevés au diagnostic (Ossenkoppele, Lyoo et al. 2020), nos travaux sur le diagnostic précoce de ces variantes de MA pourra permettre à certains patients d'accéder à un traitement pour ralentir leur déclin cognitif. L'ajout d'un traitement anti-tau pourrait permettre de freiner la progression de la maladie de façon encore plus efficace (Gauthier, Feldman et al. 2016).

Néanmoins, ces essais cliniques de thérapie anti-amyloïde étant effectués auprès de patients avec la forme typique de la MA, leur efficacité auprès de patients avec des variantes atypiques demeure à confirmer. Étant donné que ces variantes présentent la même pathologie sous-jacente, avec une distribution topographique différente de la pathologie Tau, nous pouvons prédire une efficacité similaire des traitements pour les formes atypiques de la MA. Néanmoins, nos travaux et ceux de nos collègues ont montré des différences importantes entre la forme typique et atypique de la MA, notamment une prévalence inférieure de l'allèle ε4 de l'apolipoprotéine E, moins d'atrophie hippocampique et moins d'hypométabolisme du gyrus cingulaire postérieur pour les formes atypiques (van der Flier, Pijnenburg et al. 2011, Bergeron, Bensaidane et al. 2016, Bergeron,

Gorno-Tempini et al. 2018, Bergeron, Beauregard et al. 2020) ; ainsi, on ne peut pas simplement inférer l'efficacité d'une thérapie dans la forme typique d'Alzheimer vers le son efficacité dans les formes atypiques. Ceci s'applique également aux thérapies symptomatiques comme les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

Le groupe de recherche de la CIME est en bonne position pour contribuer à l'avancement des connaissances en ce qui concerne ces perspectives futures. Mon travail doctoral aura permis d'ajouter quelques briques à l'édification d'un ensemble de connaissances sur les troubles neurocognitifs atypiques et leur diagnostic qui, grâce à la collaboration entre les différentes équipes de recherche à travers le monde, promettent d'améliorer le dépistage et le traitement des patients atteints de ces maladies neurodégénératives rares.

BIBLIOGRAPHIE

(1994). "Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia." CMAJ **150**(6): 899-913.
(1995). "Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease. American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer disease." JAMA **274**(20): 1627-1629.
(2012). A New Way of Looking at the Impact of Dementia in Canada. A. s. S. o. Canada. Toronto, Canada. .
Aisen, P. S., S. Gauthier, S. H. Ferris, D. Saumier, D. Haine, D. Garceau, A. Duong, J. Suhy, J. Oh, W. C. Lau and J. Sampalis (2011). "Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease - a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase Study)." Arch Med Sci **7**(1): 102-111.
Aisen, P. S., K. A. Schafer, M. Grundman, E. Pfeiffer, M. Sano, K. L. Davis, M. R. Farlow, S. Jin, R. G. Thomas, L. J. Thal and S. Alzheimer's Disease Cooperative (2003). "Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial." JAMA **289**(21): 2819-2826.
Albert, M., G. Mairet-Coello, C. Danis, S. Lieger, R. Caillierez, S. Carrier, E. Skrobala, I. Landrieu, A. Michel, M. Schmitt, M. Citron, P. Downey, J. P. Courade, L. Buee and M. Colin (2019). "Prevention of tau seeding and propagation by immunotherapy with a central tau epitope antibody." Brain **142**(6): 1736-1750.
Alcolea, D., E. Vilaplana, M. Suarez-Calvet, I. Illan-Gala, R. Blesa, J. Clarimon, A. Llado, R. Sanchez-Valle, J. L. Molinuevo, G. Garcia-Ribas, Y. Compta, M. J. Marti, G. Pinol-Ripoll, G. Amer-Ferrer, A. Noguera, A. Garcia-Martin, J. Fortea and A. Lleo (2017). "CSF sAPPbeta, YKL-40, and neurofilament light in frontotemporal lobar degeneration." Neurology **89**(2): 178-188.
Alexander, G. C., D. S. Knopman, S. S. Emerson, B. Ovbiagele, R. J. Kryscio, J. S. Perlmutter and A. S. Kesselheim (2021). "Revisiting FDA Approval of Aducanumab." N Engl J Med **385**(9): 769-771.
Alladi, S., J. Xuereb, T. Bak, P. Nestor, J. Knibb, K. Patterson and J. R. Hodges (2007). "Focal cortical presentations of Alzheimer's disease." Brain **130**(Pt 10): 2636-2645.
Alzheimer's, A. (2016). "2016 Alzheimer's disease facts and figures." Alzheimers Dement **12**(4): 459-509.
Alzheimer's Disease Collaborative, G. (1995). "The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families." Nat Genet **11**(2): 219-222.
Antoine, P. and F. Pasquier (2013). "Emotional and psychological implications of early AD diagnosis." Med Clin North Am **97**(3): 459-475.
Antonell, A., A. Tort-Merino, J. Rios, M. Balasa, S. Borrego-Ecija, J. M. Auge, C. Munoz-Garcia, B. Bosch, N. Falgas, L. Rami, O. Ramos-Campoy, K. Blennow, H. Zetterberg, J. L. Molinuevo, A. Llado and R. Sanchez-Valle (2020). "Synaptic, axonal damage and inflammatory cerebrospinal fluid biomarkers in neurodegenerative dementias." Alzheimers Dement **16**(2): 262-272.

Apostolova, L. G., R. A. Dutton, I. D. Dinov, K. M. Hayashi, A. W. Toga, J. L. Cummings and P. M. Thompson (2006). "Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps." Arch Neurol **63**(5): 693-699.
Arbizu, J., C. Festari, D. Altomare, Z. Walker, F. Bouwman, J. Rivolta, S. Orini, H. Barthel, F. Agosta, A. Drzezga, P. Nestor, M. Boccardi, G. B. Frisoni, F. Nobili and E.-E. T. F. f. t. P. o. F.-P. f. D. N. Disorders (2018). "Clinical utility of FDG-PET for the clinical diagnosis in MCI." Eur J Nucl Med Mol Imaging **45**(9): 1497-1508.
Arevalo-Rodriguez, I., N. Smailagic, I. F. M. Roque, A. Ciapponi, E. Sanchez-Perez, A. Giannakou, O. L. Pedraza, X. Bonfill Cosp and S. Cullum (2015). "Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)." Cochrane Database Syst Rev(3): CD010783.
Armstrong, M. J., I. Litvan, A. E. Lang, T. H. Bak, K. P. Bhatia, B. Borroni, A. L. Boxer, D. W. Dickson, M. Grossman, M. Hallett, K. A. Josephs, A. Kertesz, S. E. Lee, B. L. Miller, S. G. Reich, D. E. Riley, E. Tolosa, A. I. Troster, M. Vidailhet and W. J. Weiner (2013). "Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration." Neurology **80**(5): 496-503.
Ashton, N. J., A. Hye, A. P. Rajkumar, A. Leuzy, S. Snowden, M. Suarez-Calvet, T. K. Karikari, M. Scholl, R. La Joie, G. D. Rabinovici, K. Hoglund, C. Ballard, T. Hortobagyi, P. Svenningsson, K. Blennow, H. Zetterberg and D. Aarsland (2020). "An update on blood-based biomarkers for non-Alzheimer neurodegenerative disorders." Nat Rev Neurol **16**(5): 265-284.
Attems, J., F. Lauda and K. A. Jellinger (2008). "Unexpectedly low prevalence of intracerebral hemorrhages in sporadic cerebral amyloid angiopathy: an autopsy study." J Neurol **255**(1): 70-76.
Bak, T. H. and E. Mioshi (2007). "A cognitive bedside assessment beyond the MMSE: the Addenbrooke's Cognitive Examination." Pract Neurol **7**(4): 245-249.
Ballard, C. and J. Waite (2006). "The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease." Cochrane Database Syst Rev(1): CD003476.
Bang, J., S. Spina and B. L. Miller (2015). "Frontotemporal dementia." Lancet **386**(10004): 1672-1682.
Barthel, H. and O. Sabri (2017). "Clinical Use and Utility of Amyloid Imaging." J Nucl Med **58**(11): 1711-1717.
Barthel, H., M. L. Schroeter, K. T. Hoffmann and O. Sabri (2015). "PET/MR in dementia and other neurodegenerative diseases." Semin Nucl Med **45**(3): 224-233.
Bartus, R. T., R. L. Dean, 3rd, B. Beer and A. S. Lippa (1982). "The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction." Science **217**(4558): 408-414.
Baskys, A. (2004). "Lewy body dementia: the litmus test for neuroleptic sensitivity and extrapyramidal symptoms." J Clin Psychiatry **65 Suppl 11**: 16-22.
Bateman, R. J., T. L. Benzinger, S. Berry, D. B. Clifford, C. Duggan, A. M. Fagan, K. Fanning, M. R. Farlow, J. Hassenstab, E. M. McDade, S. Mills, K. Paumier, M. Quintana, S. P. Salloway, A. Santacruz, L. S. Schneider, G. Wang, C. Xiong and D.-T. P. C. f. t. D. I. A. Network (2017). "The DIAN-TU Next Generation Alzheimer's prevention trial: Adaptive design and disease progression model." Alzheimers Dement **13**(1): 8-19.

Beach, T. G., S. E. Monsell, L. E. Phillips and W. Kukull (2012). "Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010." J Neuropathol Exp Neurol **71**(4): 266-273.
Benedet, A. L., N. J. Ashton, T. A. Pascoal, A. Leuzy, S. Mathotaarachchi, M. S. Kang, J. Therriault, M. Savard, M. Chamoun, M. Scholl, E. R. Zimmer, S. Gauthier, A. Labbe, H. Zetterberg, K. Blennow and P. R. Neto (2019). "Plasma neurofilament light associates with Alzheimer's disease metabolic decline in amyloid-positive individuals." Alzheimers Dement (Amst) **11**: 679-689.
Benedictus, M. R., N. D. Prins, J. D. Goos, P. Scheltens, F. Barkhof and W. M. van der Flier (2015). "Microbleeds, Mortality, and Stroke in Alzheimer Disease: The MISTRAL Study." JAMA Neurol **72**(5): 539-545.
Bensaidane, M. R., J. M. Beauregard, S. Poulin, F. A. Buteau, J. Guimond, D. Bergeron, L. Verret, M. P. Fortin, M. Houde, R. W. Bouchard, J. P. Soucy and R. Laforce (2016). "Clinical Utility of Amyloid PET Imaging in the Differential Diagnosis of Atypical Dementias and Its Impact on Caregivers." J Alzheimers Dis **52**(4): 1251-1262.
Berchtold, N. C. and C. W. Cotman (1998). "Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s." Neurobiol Aging **19**(3): 173-189.
Berg, G., C. L. Grady, M. Sundaram, J. V. Haxby, A. M. Moore, J. White, L. Heston, S. I. Rapoport and L. V. Avioli (1986). "Positron emission tomography in dementia of the Alzheimer type. A brief review with a case study." Arch Intern Med **146**(10): 2045-2049.
Bergeron, D., J. M. Beauregard, J. Guimond, M. P. Fortin, M. Houde, S. Poulin, L. Verret, R. W. Bouchard and R. Laforce (2016). "Clinical Impact of a Second FDG-PET in Atypical/Unclear Dementia Syndromes." J Alzheimers Dis **49**(3): 695-705.
Bergeron, D., J. M. Beauregard, J. P. Soucy, L. Verret, S. Poulin, J. A. Matias-Guiu, M. N. Cabrera-Martin, R. W. Bouchard and R. Laforce (2020). "Posterior Cingulate Cortex Hypometabolism in Non-Amnestic Variants of Alzheimer's Disease." J Alzheimers Dis **77**(4): 1569-1577.
Bergeron, D., R. Bensaidane and R. Laforce (2016). "Untangling Alzheimer's Disease Clinicoanatomical Heterogeneity Through Selective Network Vulnerability - An Effort to Understand a Complex Disease." Curr Alzheimer Res **13**(5): 589-596.
Bergeron, D., M. L. Gorno-Tempini, G. D. Rabinovici, M. A. Santos-Santos, W. Seeley, B. L. Miller, Y. Pijnenburg, M. A. Keulen, C. Groot, B. N. M. van Berckel, W. M. van der Flier, P. Scheltens, J. D. Rohrer, J. D. Warren, J. M. Schott, N. C. Fox, R. Sanchez-Valle, O. Grau-Rivera, E. Gelpi, H. Seelaar, J. M. Papma, J. C. van Swieten, J. R. Hodges, C. E. Leyton, O. Piguet, E. J. Rogalski, M. M. Mesulam, L. Koric, K. Nora, J. Pariente, B. Dickerson, I. R. Mackenzie, G. R. Hsiung, S. Belliard, D. J. Irwin, D. A. Wolk, M. Grossman, M. Jones, J. Harris, D. Mann, J. S. Snowden, P. Chrem-Mendez, I. L. Calandri, A. A. Amengual, C. Miguet-Alfonsi, E. Magnin, G. Magnani, R. Santangelo, V. Deramecourt, F. Pasquier, N. Mattsson, C. Nilsson, O. Hansson, J. Keith, M. Masellis, S. E. Black, J. A. Matias-Guiu, M. N. Cabrera-Martin, C. Paquet, J. Dumurgier, M. Teichmann, M. Sarazin, M. Bottlaender, B. Dubois, C. C. Rowe, V. L. Villemagne, R. Vandenberghe, E. Granadillo, E. Teng, M. Mendez, P. T. Meyer, L. Frings, A. Lleo, R. Blesa, J. Fortea, S. W. Seo, J. Diehl-Schmid, T. Grimmer, K. S. Frederiksen, P. Sanchez-Juan, G. Chetelat, W. Jansen, R. W. Bouchard, R. J. Laforce, P. J. Visser and R.

Ossenkoppele (2018). "Prevalence of amyloid-beta pathology in distinct variants of primary progressive aphasia." Ann Neurol **84**(5): 729-740.
Bergeron, D., R. Ossenkoppele and R. Jr Laforce (2018). "Evidence-based Interpretation of Amyloid-beta PET Results: A Clinician's Tool." Alzheimer Dis Assoc Disord **32**(1): 28-34.
Bergeron, D., A. Vermette, J. De La Sablonniere, A. M. Cayer, R. Laforce and R. W. Bouchard (2017). "Finger-to-Nose Test Findings in Alzheimer's Disease." J Alzheimers Dis **55**(4): 1335-1337.
Bergman, H. (2009). Relever le défi de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées — Une vision centrée sur la personne, l'humanisme et l'excellence. M. d. l. S. e. d. S. s. d. Québec. Québec, Bibliothèque et Archives nationales du Québec**:** 62.
Bernier, P. J., C. Gourdeau, P. H. Carmichael, J. P. Beauchemin, R. Verreault, R. W. Bouchard, E. Kroger and R. Laforce, Jr. (2017). "Validation and diagnostic accuracy of predictive curves for age-associated longitudinal cognitive decline in older adults." CMAJ **189**(48): E1472-E1480.
Bero, A. W., P. Yan, J. H. Roh, J. R. Cirrito, F. R. Stewart, M. E. Raichle, J. M. Lee and D. M. Holtzman (2011). "Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid-beta deposition." Nat Neurosci **14**(6): 750-756.
Birks, J. (2006). "Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease." Cochrane Database Syst Rev(1): CD005593.
Bittar, A., N. Bhatt and R. Kayed (2020). "Advances and considerations in AD tau-targeted immunotherapy." Neurobiol Dis **134**: 104707.
Bjerke, M., E. Portelius, L. Minthon, A. Wallin, H. Anckarsater, R. Anckarsater, N. Andreasen, H. Zetterberg, U. Andreasson and K. Blennow (2010). "Confounding factors influencing amyloid Beta concentration in cerebrospinal fluid." Int J Alzheimers Dis **2010**.
Bjoerke-Bertheussen, J., U. Ehrt, A. Rongve, C. Ballard and D. Aarsland (2012). "Neuropsychiatric symptoms in mild dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease." Dement Geriatr Cogn Disord **34**(1): 1-6.
Blennow, K., B. Dubois, A. M. Fagan, P. Lewczuk, M. J. de Leon and H. Hampel (2015). "Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease." Alzheimers Dement **11**(1): 58-69.
Blennow, K. and H. Hampel (2003). "CSF markers for incipient Alzheimer's disease." Lancet Neurol **2**(10): 605-613.
Blennow, K., H. Hampel, M. Weiner and H. Zetterberg (2010). "Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease." Nat Rev Neurol **6**(3): 131-144.
Blennow, K., A. Wallin, H. Agren, C. Spenger, J. Siegfried and E. Vanmechelen (1995). "Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease?" Mol Chem Neuropathol **26**(3): 231-245.
Boccardi, M., D. Altomare, C. Ferrari, C. Festari, U. P. Guerra, B. Paghera, C. Pizzocaro, G. Lussignoli, C. Geroldi, O. Zanetti, M. S. Cotelli, M. Turla, B. Borroni, L. Rozzini, D. Mirabile, C. Defanti, M. Gennuso, A. Prelle, S. Gentile, A. Morandi, S. Vollaro, G. D. Volta, A. Bianchetti, M. Z. Conti, M. Cappuccio, P. Carbone, D. Bellandi, L. Abruzzi, L. Bettoni, D. Villani, M. C. Raimondi, A. Lanari, A. Ciccone, E. Facchi, I. Di Fazio, R. Rozzini, S. Boffelli, L. Manzoni, G. P. Salvi, S. Cavaliere, G. Belotti, S. Avanzi, P. Pasqualetti, C. Muscio, A. Padovani, G. B. Frisoni and P. E. T. W. F. W. G. Incremental Diagnostic Value of Amyloid (2016). "Assessment of the Incremental Diagnostic Value of

Florbetapir F 18 Imaging in Patients With Cognitive Impairment: The Incremental Diagnostic Value of Amyloid PET With [18F]-Florbetapir (INDIA-FBP) Study." JAMA Neurol **73**(12): 1417-1424.
Bocchetta, M., A. Mega, L. Bernardi, E. Di Maria, L. Benussi, G. Binetti, B. Borroni, R. Colao, G. Di Fede, S. Fostinelli, D. Galimberti, M. Gennarelli, R. Ghidoni, I. Piaceri, M. Pievani, C. Porteri, V. Redaelli, G. Rossi, S. Suardi, C. Babiloni, E. Scarpini, F. Tagliavini, A. Padovani, B. Nacmias, S. Sorbi, G. B. Frisoni, A. C. Bruni and S. I. Collaborators (2016). "Genetic Counseling and Testing for Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration: An Italian Consensus Protocol." J Alzheimers Dis **51**(1): 277-291.
Bohnen, N. I., D. S. Djang, K. Herholz, Y. Anzai and S. Minoshima (2012). "Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature." J Nucl Med **53**(1): 59-71.
Boller, F., T. Mizutani, U. Roessmann and P. Gambetti (1980). "Parkinson disease, dementia, and Alzheimer disease: clinicopathological correlations." Ann Neurol **7**(4): 329-335.
Bonte, F. J., R. Tintner, M. F. Weiner, E. H. Bigio and C. L. White, 3rd (1993). "Brain blood flow in the dementias: SPECT with histopathologic correlation." Radiology **186**(2): 361-365.
Borchelt, D. R., G. Thinakaran, C. B. Eckman, M. K. Lee, F. Davenport, T. Ratovitsky, C. M. Prada, G. Kim, S. Seekins, D. Yager, H. H. Slunt, R. Wang, M. Seeger, A. I. Levey, S. E. Gandy, N. G. Copeland, N. A. Jenkins, D. L. Price, S. G. Younkin and S. S. Sisodia (1996). "Familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 variants elevate Abeta1-42/1-40 ratio in vitro and in vivo." Neuron **17**(5): 1005-1013.
Borland, E., K. Nagga, P. M. Nilsson, L. Minthon, E. D. Nilsson and S. Palmqvist (2017). "The Montreal Cognitive Assessment: Normative Data from a Large Swedish Population-Based Cohort." J Alzheimers Dis **59**(3): 893-901.
Borson, S., J. Scanlan, M. Brush, P. Vitaliano and A. Dokmak (2000). "The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly." Int J Geriatr Psychiatry **15**(11): 1021-1027.
Borst, A. and F. E. Theunissen (1999). "Information theory and neural coding." Nat Neurosci **2**(11): 947-957.
Botha, H., J. R. Duffy, J. L. Whitwell, E. A. Strand, M. M. Machulda, C. G. Schwarz, R. I. Reid, A. J. Spychalla, M. L. Senjem, D. T. Jones, V. Lowe, C. R. Jack and K. A. Josephs (2015). "Classification and clinicoradiologic features of primary progressive aphasia (PPA) and apraxia of speech." Cortex **69**: 220-236.
Boxer, A. L., A. E. Lang, M. Grossman, D. S. Knopman, B. L. Miller, L. S. Schneider, R. S. Doody, A. Lees, L. I. Golbe, D. R. Williams, J. C. Corvol, A. Ludolph, D. Burn, S. Lorenzl, I. Litvan, E. D. Roberson, G. U. Hoglinger, M. Koestler, C. R. Jack, Jr., V. Van Deerlin, C. Randolph, I. V. Lobach, H. W. Heuer, I. Gozes, L. Parker, S. Whitaker, J. Hirman, A. J. Stewart, M. Gold, B. H. Morimoto and A. L. Investigators (2014). "Davunetide in patients with progressive supranuclear palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial." Lancet Neurol **13**(7): 676-685.
Braak, H. and E. Braak (1991). "Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes." Acta Neuropathol **82**(4): 239-259.

Braak, H. and K. Del Tredici (2014). "Are cases with tau pathology occurring in the absence of Abeta deposits part of the AD-related pathological process?" Acta Neuropathol **128**(6): 767-772.
Brambati, S. M., J. Ogar, J. Neuhaus, B. L. Miller and M. L. Gorno-Tempini (2009). "Reading disorders in primary progressive aphasia: a behavioral and neuroimaging study." Neuropsychologia **47**(8-9): 1893-1900.
Brayne, C. and P. Calloway (1990). "The association of education and socioeconomic status with the Mini Mental State Examination and the clinical diagnosis of dementia in elderly people." Age Ageing **19**(2): 91-96.
Brendel, M., J. Schnabel, S. Schonecker, L. Wagner, E. Brendel, J. Meyer-Wilmes, M. Unterrainer, A. Schildan, M. Patt, C. Prix, N. Ackl, C. Catak, O. Pogarell, J. Levin, A. Danek, K. Buerger, P. Bartenstein, H. Barthel, O. Sabri and A. Rominger (2017). "Additive value of amyloid-PET in routine cases of clinical dementia work-up after FDG-PET." Eur J Nucl Med Mol Imaging **44**(13): 2239-2248.
Brown, R. K., N. I. Bohnen, K. K. Wong, S. Minoshima and K. A. Frey (2014). "Brain PET in suspected dementia: patterns of altered FDG metabolism." Radiographics **34**(3): 684-701.
Buerger, K., M. Ewers, T. Pirttila, R. Zinkowski, I. Alafuzoff, S. J. Teipel, J. DeBernardis, D. Kerkman, C. McCulloch, H. Soininen and H. Hampel (2006). "CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease." Brain **129**(Pt 11): 3035-3041.
Bullmore, E. and O. Sporns (2009). "Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems." Nat Rev Neurosci **10**(3): 186-198.
Bullmore, E. and O. Sporns (2012). "The economy of brain network organization." Nat Rev Neurosci **13**(5): 336-349.
Burns, A., M. P. Philpot, D. C. Costa, P. J. Ell and R. Levy (1989). "The investigation of Alzheimer's disease with single photon emission tomography." J Neurol Neurosurg Psychiatry **52**(2): 248-253.
Burrell, J. R., G. M. Halliday, J. J. Kril, L. M. Ittner, J. Gotz, M. C. Kiernan and J. R. Hodges (2016). "The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum." Lancet **388**(10047): 919-931.
Burton, E. J., R. Barber, E. B. Mukaetova-Ladinska, J. Robson, R. H. Perry, E. Jaros, R. N. Kalaria and J. T. O'Brien (2009). "Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis." Brain **132**(Pt 1): 195-203.
Cabral, C., P. M. Morgado, D. Campos Costa, M. Silveira and I. Alzheimers Disease Neuroimaging (2015). "Predicting conversion from MCI to AD with FDG-PET brain images at different prodromal stages." Comput Biol Med **58**: 101-109.
Campion, D., J. M. Flaman, A. Brice, D. Hannequin, B. Dubois, C. Martin, V. Moreau, F. Charbonnier, O. Didierjean, S. Tardieu and et al. (1995). "Mutations of the presenilin I gene in families with early-onset Alzheimer's disease." Hum Mol Genet **4**(12): 2373-2377.
Cano, S. J., H. B. Posner, M. L. Moline, S. W. Hurt, J. Swartz, T. Hsu and J. C. Hobart (2010). "The ADAS-cog in Alzheimer's disease clinical trials: psychometric evaluation of the sum and its parts." J Neurol Neurosurg Psychiatry **81**(12): 1363-1368.
Carrera, E. and G. Tononi (2014). "Diaschisis: past, present, future." Brain **137**(Pt 9): 2408-2422.

Catani, M. and D. H. ffytche (2005). "The rises and falls of disconnection syndromes." Brain **128**(Pt 10): 2224-2239.
Cesar, K. G., M. S. Yassuda, F. H. G. Porto, S. M. D. Brucki and R. Nitrini (2019). "MoCA Test: normative and diagnostic accuracy data for seniors with heterogeneous educational levels in Brazil." Arq Neuropsiquiatr **77**(11): 775-781.
Chabrier, M. A., M. Blurton-Jones, A. A. Agazaryan, J. L. Nerhus, H. Martinez-Coria and F. M. LaFerla (2012). "Soluble abeta promotes wild-type tau pathology in vivo." J Neurosci **32**(48): 17345-17350.
Chan, D., N. Fox and M. Rossor (2002). "Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia." Neurology **58**(5): 838.
Chertkow, H. (2002). "Mild cognitive impairment." Curr Opin Neurol **15**(4): 401-407.
Chetelat, G., N. Villain, B. Desgranges, F. Eustache and J. C. Baron (2009). "Posterior cingulate hypometabolism in early Alzheimer's disease: what is the contribution of local atrophy versus disconnection?" Brain **132**(Pt 12): e133; author reply e134.
Chien, D. T., S. Bahri, A. K. Szardenings, J. C. Walsh, F. Mu, M. Y. Su, W. R. Shankle, A. Elizarov and H. C. Kolb (2013). "Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F-18]-T807." J Alzheimers Dis **34**(2): 457-468.
Clark, C. M., M. J. Pontecorvo, T. G. Beach, B. J. Bedell, R. E. Coleman, P. M. Doraiswamy, A. S. Fleisher, E. M. Reiman, M. N. Sabbagh, C. H. Sadowsky, J. A. Schneider, A. Arora, A. P. Carpenter, M. L. Flitter, A. D. Joshi, M. J. Krautkramer, M. Lu, M. A. Mintun, D. M. Skovronsky and A.-A. S. Group (2012). "Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study." Lancet Neurol **11**(8): 669-678.
Collins, S. J., J. E. Ahlskog, J. E. Parisi and D. M. Maraganore (1995). "Progressive supranuclear palsy: neuropathologically based diagnostic clinical criteria." J Neurol Neurosurg Psychiatry **58**(2): 167-173.
Congdon, E. E. and E. M. Sigurdsson (2018). "Tau-targeting therapies for Alzheimer disease." Nat Rev Neurol **14**(7): 399-415.
Corder, E. H., A. M. Saunders, N. J. Risch, W. J. Strittmatter, D. E. Schmechel, P. C. Gaskell, Jr., J. B. Rimmler, P. A. Locke, P. M. Conneally, K. E. Schmader and et al. (1994). "Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease." Nat Genet **7**(2): 180-184.
Corder, E. H., A. M. Saunders, W. J. Strittmatter, D. E. Schmechel, P. C. Gaskell, G. W. Small, A. D. Roses, J. L. Haines and M. A. Pericak-Vance (1993). "Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families." Science **261**(5123): 921-923.
Coric, V., S. Salloway, C. H. van Dyck, B. Dubois, N. Andreasen, M. Brody, C. Curtis, H. Soininen, S. Thein, T. Shiovitz, G. Pilcher, S. Ferris, S. Colby, W. Kerselaers, R. Dockens, H. Soares, S. Kaplita, F. Luo, C. Pachai, L. Bracoud, M. Mintun, J. D. Grill, K. Marek, J. Seibyl, J. M. Cedarbaum, C. Albright, H. H. Feldman and R. M. Berman (2015). "Targeting Prodromal Alzheimer Disease With Avagacestat: A Randomized Clinical Trial." JAMA Neurol **72**(11): 1324-1333.
Crary, J. F., J. Q. Trojanowski, J. A. Schneider, J. F. Abisambra, E. L. Abner, I. Alafuzoff, S. E. Arnold, J. Attems, T. G. Beach, E. H. Bigio, N. J. Cairns, D. W. Dickson, M. Gearing, L. T. Grinberg, P. R. Hof, B. T. Hyman, K. Jellinger, G. A. Jicha, G. G. Kovacs, D. S. Knopman, J. Kofler, W. A. Kukull, I. R. Mackenzie, E. Masliah, A. McKee, T. J. Montine,

M. E. Murray, J. H. Neltner, I. Santa-Maria, W. W. Seeley, A. Serrano-Pozo, M. L. Shelanski, T. Stein, M. Takao, D. R. Thal, J. B. Toledo, J. C. Troncoso, J. P. Vonsattel, C. L. White, 3rd, T. Wisniewski, R. L. Woltjer, M. Yamada and P. T. Nelson (2014). "Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging." Acta Neuropathol **128**(6): 755-766.
Crawford, S., L. Whitnall, J. Robertson and J. J. Evans (2012). "A systematic review of the accuracy and clinical utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised in the diagnosis of dementia." Int J Geriatr Psychiatry **27**(7): 659-669.
Crossley, N. A., A. Mechelli, J. Scott, F. Carletti, P. T. Fox, P. McGuire and E. T. Bullmore (2014). "The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders." Brain **137**(Pt 8): 2382-2395.
Crutch, S. J., M. Lehmann, J. M. Schott, G. D. Rabinovici, M. N. Rossor and N. C. Fox (2012). "Posterior cortical atrophy." Lancet Neurol **11**(2): 170-178.
Crutch, S. J., J. M. Schott, G. D. Rabinovici, M. Murray, J. S. Snowden, W. M. van der Flier, B. C. Dickerson, R. Vandenberghe, S. Ahmed, T. H. Bak, B. F. Boeve, C. Butler, S. F. Cappa, M. Ceccaldi, L. C. de Souza, B. Dubois, O. Felician, D. Galasko, J. Graff-Radford, N. R. Graff-Radford, P. R. Hof, P. Krolak-Salmon, M. Lehmann, E. Magnin, M. F. Mendez, P. J. Nestor, C. U. Onyike, V. S. Pelak, Y. Pijnenburg, S. Primativo, M. N. Rossor, N. S. Ryan, P. Scheltens, T. J. Shakespeare, A. Suarez Gonzalez, D. F. Tang-Wai, K. X. X. Yong, M. Carrillo, N. C. Fox, I. A. A. s. D. Alzheimer's Association and A. Associated Syndromes Professional Interest (2017). "Consensus classification of posterior cortical atrophy." Alzheimers Dement **13**(8): 870-884.
Cummings, J., P. Aisen, R. Barton, J. Bork, R. Doody, J. Dwyer, J. C. Egan, H. Feldman, D. Lappin, L. Truyen, S. Salloway, R. Sperling and G. Vradenburg (2016). "Re-Engineering Alzheimer Clinical Trials: Global Alzheimer's Platform Network." J Prev Alzheimers Dis **3**(2): 114-120.
Cummings, J. L. (1986). "Subcortical dementia. Neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology." Br J Psychiatry **149**: 682-697.
Cummings, J. L., S. Cohen, C. H. van Dyck, M. Brody, C. Curtis, W. Cho, M. Ward, M. Friesenhahn, C. Rabe, F. Brunstein, A. Quartino, L. A. Honigberg, R. N. Fuji, D. Clayton, D. Mortensen, C. Ho and R. Paul (2018). "ABBY: A phase 2 randomized trial of crenezumab in mild to moderate Alzheimer disease." Neurology **90**(21): e1889-e1897.
Cummings, J. L., T. Morstorf and K. Zhong (2014). "Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures." Alzheimers Res Ther **6**(4): 37.
Cummings, J. L., G. Tong and C. Ballard (2019). "Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options." J Alzheimers Dis **67**(3): 779-794.
Curtis, C., J. E. Gamez, U. Singh, C. H. Sadowsky, T. Villena, M. N. Sabbagh, T. G. Beach, R. Duara, A. S. Fleisher, K. A. Frey, Z. Walker, A. Hunjan, C. Holmes, Y. M. Escovar, C. X. Vera, M. E. Agronin, J. Ross, A. Bozoki, M. Akinola, J. Shi, R. Vandenberghe, M. D. Ikonomovic, P. F. Sherwin, I. D. Grachev, G. Farrar, A. P. Smith, C. J. Buckley, R. McLain and S. Salloway (2015). "Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density." JAMA Neurol **72**(3): 287-294.

Daniel, S. E., V. M. de Bruin and A. J. Lees (1995). "The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy): a reappraisal." Brain **118 (Pt 3)**: 759-770.
Danysz, W., C. G. Parsons, H. J. Mobius, A. Stoffler and G. Quack (2000). "Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease--a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action." Neurotox Res **2**(2-3): 85-97.
Davies, R. R., V. L. Scahill, A. Graham, G. B. Williams, K. S. Graham and J. R. Hodges (2009). "Development of an MRI rating scale for multiple brain regions: comparison with volumetrics and with voxel-based morphometry." Neuroradiology **51**(8): 491-503.
Daviglus, M. L., B. L. Plassman, A. Pirzada, C. C. Bell, P. E. Bowen, J. R. Burke, E. S. Connolly, Jr., J. M. Dunbar-Jacob, E. C. Granieri, K. McGarry, D. Patel, M. Trevisan and J. W. Williams, Jr. (2011). "Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science." Arch Neurol **68**(9): 1185-1190.
Davis, D. H., S. T. Creavin, J. L. Yip, A. H. Noel-Storr, C. Brayne and S. Cullum (2015). "Montreal Cognitive Assessment for the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias." Cochrane Database Syst Rev(10): CD010775.
Day, G. S., N. A. Farb, D. F. Tang-Wai, M. Masellis, S. E. Black, M. Freedman, B. G. Pollock and T. W. Chow (2013). "Salience network resting-state activity: prediction of frontotemporal dementia progression." JAMA Neurol **70**(10): 1249-1253.
de Calignon, A., M. Polydoro, M. Suarez-Calvet, C. William, D. H. Adamowicz, K. J. Kopeikina, R. Pitstick, N. Sahara, K. H. Ashe, G. A. Carlson, T. L. Spires-Jones and B. T. Hyman (2012). "Propagation of tau pathology in a model of early Alzheimer's disease." Neuron **73**(4): 685-697.
de Haan, W., K. Mott, E. C. van Straaten, P. Scheltens and C. J. Stam (2012). "Activity dependent degeneration explains hub vulnerability in Alzheimer's disease." PLoS Comput Biol **8**(8): e1002582.
De Roeck, E. E., P. P. De Deyn, E. Dierckx and S. Engelborghs (2019). "Brief cognitive screening instruments for early detection of Alzheimer's disease: a systematic review." Alzheimers Res Ther **11**(1): 21.
de Souza, L. C., M. Bertoux, A. Funkiewiez, D. Samri, C. Azuar, M. O. Habert, A. Kas, F. Lamari, M. Sarazin and B. Dubois (2013). "Frontal presentation of Alzheimer's disease: a series of patients with biological evidence by CSF biomarkers." Dement Neuropsychol **7**(1): 66-74.
de Wilde, A., W. M. van der Flier, W. Pelkmans, F. Bouwman, J. Verwer, C. Groot, M. M. van Buchem, M. Zwan, R. Ossenkoppele, M. Yaqub, M. Kunneman, E. M. A. Smets, F. Barkhof, A. A. Lammertsma, A. Stephens, E. van Lier, G. J. Biessels, B. N. van Berckel and P. Scheltens (2018). "Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Changes in Diagnosis and Patient Treatment in an Unselected Memory Clinic Cohort: The ABIDE Project." JAMA Neurol **75**(9): 1062-1070.
Deramecourt, V., F. Lebert, B. Debachy, M. A. Mackowiak-Cordoliani, S. Bombois, O. Kerdraon, L. Buee, C. A. Maurage and F. Pasquier (2010). "Prediction of pathology in primary progressive language and speech disorders." Neurology **74**(1): 42-49.
Derouesne, C. (2003). "[What is dementia? 2. A fuzzy construct]." Psychol Neuropsychiatr Vieil **1**(1): 15-24.

Devenney, E. and J. R. Hodges (2017). "The Mini-Mental State Examination: pitfalls and limitations." Pract Neurol **17**(1): 79-80.
Deweer, B., A. M. Ergis, P. Fossati, B. Pillon, F. Boller, Y. Agid and B. Dubois (1994). "Explicit memory, procedural learning and lexical priming in Alzheimer's disease." Cortex **30**(1): 113-126.
Diaz-Lucena, D., G. Escaramis, A. Villar-Pique, P. Hermann, M. Schmitz, D. Varges, I. Santana, J. A. Del Rio, E. Marti, I. Ferrer, I. Baldeiras, I. Zerr and F. Llorens (2020). "A new tetra-plex fluorimetric assay for the quantification of cerebrospinal fluid beta-amyloid42, total-tau, phospho-tau and alpha-synuclein in the differential diagnosis of neurodegenerative dementia." J Neurol.
Dichgans, M. (2002). "CADASIL: a monogenic condition causing stroke and subcortical vascular dementia." Cerebrovasc Dis **13 Suppl 2**: 37-41.
Dickerson, B. C. and R. A. Sperling (2009). "Large-scale functional brain network abnormalities in Alzheimer's disease: insights from functional neuroimaging." Behav Neurol **21**(1): 63-75.
Dickerson, B. C., D. A. Wolk and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2012). "MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults." Neurology **78**(2): 84-90.
Dickson, D. W. (2001). "Alpha-synuclein and the Lewy body disorders." Curr Opin Neurol **14**(4): 423-432.
Doody, R. S., V. Pavlik, P. Massman, S. Rountree, E. Darby and W. Chan (2010). "Predicting progression of Alzheimer's disease." Alzheimers Res Ther **2**(1): 2.
Doody, R. S., R. Raman, M. Farlow, T. Iwatsubo, B. Vellas, S. Joffe, K. Kieburtz, F. He, X. Sun, R. G. Thomas, P. S. Aisen, C. Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering, E. Siemers, G. Sethuraman, R. Mohs and G. Semagacestat Study (2013). "A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease." N Engl J Med **369**(4): 341-350.
Doody, R. S., R. G. Thomas, M. Farlow, T. Iwatsubo, B. Vellas, S. Joffe, K. Kieburtz, R. Raman, X. Sun, P. S. Aisen, E. Siemers, H. Liu-Seifert, R. Mohs, C. Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering and G. Solanezumab Study (2014). "Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease." N Engl J Med **370**(4): 311-321.
Dougall, N. J., S. Bruggink and K. P. Ebmeier (2004). "Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia." Am J Geriatr Psychiatry **12**(6): 554-570.
Driscoll, I., J. C. Troncoso, G. Rudow, J. Sojkova, O. Pletnikova, Y. Zhou, M. A. Kraut, L. Ferrucci, C. A. Mathis, W. E. Klunk, R. J. O'Brien, C. Davatzikos, D. F. Wong and S. M. Resnick (2012). "Correspondence between in vivo (11)C-PiB-PET amyloid imaging and postmortem, region-matched assessment of plaques." Acta Neuropathol **124**(6): 823-831.
Drzezga, A., T. Grimmer, M. Riemenschneider, N. Lautenschlager, H. Siebner, P. Alexopoulus, S. Minoshima, M. Schwaiger and A. Kurz (2005). "Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET." J Nucl Med **46**(10): 1625-1632.
Duara, R., C. Grady, J. Haxby, M. Sundaram, N. R. Cutler, L. Heston, A. Moore, N. Schlageter, S. Larson and S. I. Rapoport (1986). "Positron emission tomography in Alzheimer's disease." Neurology **36**(7): 879-887.

Dubois, B. (2018). "The Emergence of a New Conceptual Framework for Alzheimer's Disease." J Alzheimers Dis **62**(3): 1059-1066.
Dubois, B. and M. L. Albert (2004). "Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease?" Lancet Neurol **3**(4): 246-248.
Dubois, B., H. H. Feldman, C. Jacova, J. L. Cummings, S. T. Dekosky, P. Barberger-Gateau, A. Delacourte, G. Frisoni, N. C. Fox, D. Galasko, S. Gauthier, H. Hampel, G. A. Jicha, K. Meguro, J. O'Brien, F. Pasquier, P. Robert, M. Rossor, S. Salloway, M. Sarazin, L. C. de Souza, Y. Stern, P. J. Visser and P. Scheltens (2010). "Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon." Lancet Neurol **9**(11): 1118-1127.
Dubois, B., H. H. Feldman, C. Jacova, H. Hampel, J. L. Molinuevo, K. Blennow, S. T. DeKosky, S. Gauthier, D. Selkoe, R. Bateman, S. Cappa, S. Crutch, S. Engelborghs, G. B. Frisoni, N. C. Fox, D. Galasko, M. O. Habert, G. A. Jicha, A. Nordberg, F. Pasquier, G. Rabinovici, P. Robert, C. Rowe, S. Salloway, M. Sarazin, S. Epelbaum, L. C. de Souza, B. Vellas, P. J. Visser, L. Schneider, Y. Stern, P. Scheltens and J. L. Cummings (2014). "Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria." Lancet Neurol **13**(6): 614-629.
Dubois, B., H. Hampel, H. H. Feldman, P. Scheltens, P. Aisen, S. Andrieu, H. Bakardjian, H. Benali, L. Bertram, K. Blennow, K. Broich, E. Cavedo, S. Crutch, J. F. Dartigues, C. Duyckaerts, S. Epelbaum, G. B. Frisoni, S. Gauthier, R. Genthon, A. A. Gouw, M. O. Habert, D. M. Holtzman, M. Kivipelto, S. Lista, J. L. Molinuevo, S. E. O'Bryant, G. D. Rabinovici, C. Rowe, S. Salloway, L. S. Schneider, R. Sperling, M. Teichmann, M. C. Carrillo, J. Cummings, C. R. Jack, Jr., G. Proceedings of the Meeting of the International Working, A. D. the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of, July and U. S. A. Washington Dc (2016). "Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria." Alzheimers Dement **12**(3): 292-323.
Dubois, B., A. Padovani, P. Scheltens, A. Rossi and G. Dell'Agnello (2016). "Timely Diagnosis for Alzheimer's Disease: A Literature Review on Benefits and Challenges." J Alzheimers Dis **49**(3): 617-631.
Dubois, B., J. Touchon, F. Portet, P. J. Ousset, B. Vellas and B. Michel (2002). "["The 5 words": a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease]." Presse Med **31**(36): 1696-1699.
Ducharme, S., B. H. Price and B. C. Dickerson (2018). "Apathy: a neurocircuitry model based on frontotemporal dementia." J Neurol Neurosurg Psychiatry **89**(4): 389-396.
Duits, F. H., P. Martinez-Lage, C. Paquet, S. Engelborghs, A. Lleo, L. Hausner, J. L. Molinuevo, E. Stomrud, L. Farotti, I. Ramakers, M. Tsolaki, C. Skarsgard, R. Astrand, A. Wallin, M. Vyhnalek, M. Holmber-Clausen, O. V. Forlenza, L. Ghezzi, M. Ingelsson, E. I. Hoff, G. Roks, A. de Mendonca, J. M. Papma, A. Izagirre, M. Taga, H. Struyfs, D. A. Alcolea, L. Frolich, M. Balasa, L. Minthon, J. W. R. Twisk, S. Persson, H. Zetterberg, W. M. van der Flier, C. E. Teunissen, P. Scheltens and K. Blennow (2016). "Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study." Alzheimers Dement **12**(2): 154-163.
Duits, F. H., N. D. Prins, A. W. Lemstra, Y. A. Pijnenburg, F. H. Bouwman, C. E. Teunissen, P. Scheltens and W. M. van der Flier (2015). "Diagnostic impact of CSF biomarkers for Alzheimer's disease in a tertiary memory clinic." Alzheimers Dement **11**(5): 523-532.

Eckert, T., A. Barnes, V. Dhawan, S. Frucht, M. F. Gordon, A. S. Feigin and D. Eidelberg (2005). "FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders." Neuroimage **26**(3): 912-921.
Edison, P., C. C. Rowe, J. O. Rinne, S. Ng, I. Ahmed, N. Kemppainen, V. L. Villemagne, G. O'Keefe, K. Nagren, K. R. Chaudhury, C. L. Masters and D. J. Brooks (2008). "Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C]PIB positron emission tomography." J Neurol Neurosurg Psychiatry **79**(12): 1331-1338.
Egan, M. F., J. Kost, P. N. Tariot, P. S. Aisen, J. L. Cummings, B. Vellas, C. Sur, Y. Mukai, T. Voss, C. Furtek, E. Mahoney, L. Harper Mozley, R. Vandenberghe, Y. Mo and D. Michelson (2018). "Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease." N Engl J Med **378**(18): 1691-1703.
Egan, M. F., J. Kost, T. Voss, Y. Mukai, P. S. Aisen, J. L. Cummings, P. N. Tariot, B. Vellas, C. H. van Dyck, M. Boada, Y. Zhang, W. Li, C. Furtek, E. Mahoney, L. Harper Mozley, Y. Mo, C. Sur and D. Michelson (2019). "Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease." N Engl J Med **380**(15): 1408-1420.
Elkana, O., N. Tal, N. Oren, S. Soffer and E. L. Ash (2020). "Is the Cutoff of the MoCA too High? Longitudinal Data From Highly Educated Older Adults." J Geriatr Psychiatry Neurol **33**(3): 155-160.
Engelborghs, S., E. Niemantsverdriet, H. Struyfs, K. Blennow, R. Brouns, M. Comabella, I. Dujmovic, W. van der Flier, L. Frolich, D. Galimberti, S. Gnanapavan, B. Hemmer, E. Hoff, J. Hort, E. Iacobaeus, M. Ingelsson, F. Jan de Jong, M. Jonsson, M. Khalil, J. Kuhle, A. Lleo, A. de Mendonca, J. L. Molinuevo, G. Nagels, C. Paquet, L. Parnetti, G. Roks, P. Rosa-Neto, P. Scheltens, C. Skarsgard, E. Stomrud, H. Tumani, P. J. Visser, A. Wallin, B. Winblad, H. Zetterberg, F. Duits and C. E. Teunissen (2017). "Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases." Alzheimers Dement (Amst) **8**: 111-126.
Eric, Z. I. S. B. R. C. H. C. N. H. R. L. J. M. M. O. K. R. P. R.-N. D. S. S. S. (2020). "Recommendations of the 5th Canadian Consensus Conference on the diagnosis and treatment of dementia." Alzheimer's and Dementia.
Fagan, A. M., C. Xiong, M. S. Jasielec, R. J. Bateman, A. M. Goate, T. L. Benzinger, B. Ghetti, R. N. Martins, C. L. Masters, R. Mayeux, J. M. Ringman, M. N. Rossor, S. Salloway, P. R. Schofield, R. A. Sperling, D. Marcus, N. J. Cairns, V. D. Buckles, J. H. Ladenson, J. C. Morris, D. M. Holtzman and N. Dominantly Inherited Alzheimer (2014). "Longitudinal change in CSF biomarkers in autosomal-dominant Alzheimer's disease." Sci Transl Med **6**(226): 226ra230.
Fantoni, E. R., A. Chalkidou, O. B. JT, G. Farrar and A. Hammers (2018). "A Systematic Review and Aggregated Analysis on the Impact of Amyloid PET Brain Imaging on the Diagnosis, Diagnostic Confidence, and Management of Patients being Evaluated for Alzheimer's Disease." J Alzheimers Dis **63**(2): 783-796.
Farlow, M., B. Ghetti, M. D. Benson, J. S. Farrow, W. E. van Nostrand and S. L. Wagner (1992). "Low cerebrospinal-fluid concentrations of soluble amyloid beta-protein precursor in hereditary Alzheimer's disease." Lancet **340**(8817): 453-454.
Farlow, M., S. I. Gracon, L. A. Hershey, K. W. Lewis, C. H. Sadowsky and J. Dolan-Ureno (1992). "A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group." JAMA **268**(18): 2523-2529.

Fazekas, F., J. B. Chawluk, A. Alavi, H. I. Hurtig and R. A. Zimmerman (1987). "MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging." AJR Am J Roentgenol **149**(2): 351-356.
Fink, H. A., E. J. Linskens, P. C. Silverman, J. R. McCarten, L. S. Hemmy, J. M. Ouellette, N. L. Greer, T. J. Wilt and M. Butler (2020). "Accuracy of Biomarker Testing for Neuropathologically Defined Alzheimer Disease in Older Adults With Dementia: A Systematic Review." Ann Intern Med.
Firth, N. C., S. Primativo, R. V. Marinescu, T. J. Shakespeare, A. Suarez-Gonzalez, M. Lehmann, A. Carton, D. Ocal, I. Pavisic, R. W. Paterson, C. F. Slattery, A. J. M. Foulkes, B. H. Ridha, E. Gil-Neciga, N. P. Oxtoby, A. L. Young, M. Modat, M. J. Cardoso, S. Ourselin, N. S. Ryan, B. L. Miller, G. D. Rabinovici, E. K. Warrington, M. N. Rossor, N. C. Fox, J. D. Warren, D. C. Alexander, J. M. Schott, K. X. X. Yong and S. J. Crutch (2019). "Longitudinal neuroanatomical and cognitive progression of posterior cortical atrophy." Brain **142**(7): 2082-2095.
Fleisher, A. S., M. J. Pontecorvo, M. D. Devous, Sr., M. Lu, A. K. Arora, S. P. Truocchio, P. Aldea, M. Flitter, T. Locascio, M. Devine, A. Siderowf, T. G. Beach, T. J. Montine, G. E. Serrano, C. Curtis, A. Perrin, S. Salloway, M. Daniel, C. Wellman, A. D. Joshi, D. J. Irwin, V. J. Lowe, W. W. Seeley, M. D. Ikonomovic, J. C. Masdeu, I. Kennedy, T. Harris, M. Navitsky, S. Southekal, M. A. Mintun and A. S. Investigators (2020). "Positron Emission Tomography Imaging With [18F]flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes." JAMA Neurol.
Fodero-Tavoletti, M. T., N. Okamura, S. Furumoto, R. S. Mulligan, A. R. Connor, C. A. McLean, D. Cao, A. Rigopoulos, G. A. Cartwright, G. O'Keefe, S. Gong, P. A. Adlard, K. J. Barnham, C. C. Rowe, C. L. Masters, Y. Kudo, R. Cappai, K. Yanai and V. L. Villemagne (2011). "18F-THK523: a novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease." Brain **134**(Pt 4): 1089-1100.
Folstein, M. F., S. E. Folstein and P. R. McHugh (1975). ""Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res **12**(3): 189-198.
Fornito, A., A. Zalesky and M. Breakspear (2015). "The connectomics of brain disorders." Nat Rev Neurosci **16**(3): 159-172.
Forsberg, A., H. Engler, O. Almkvist, G. Blomquist, G. Hagman, A. Wall, A. Ringheim, B. Langstrom and A. Nordberg (2008). "PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment." Neurobiol Aging **29**(10): 1456-1465.
Foster, N. L., T. N. Chase, P. Fedio, N. J. Patronas, R. A. Brooks and G. Di Chiro (1983). "Alzheimer's disease: focal cortical changes shown by positron emission tomography." Neurology **33**(8): 961-965.
Foster, N. L., J. L. Heidebrink, C. M. Clark, W. J. Jagust, S. E. Arnold, N. R. Barbas, C. S. DeCarli, R. S. Turner, R. A. Koeppe, R. Higdon and S. Minoshima (2007). "FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease." Brain **130**(Pt 10): 2616-2635.
Frank, C. (1998). "Dementia workup. Deciding on laboratory testing for the elderly." Can Fam Physician **44**: 1489-1495.
Franzmeier, N., J. Neitzel, A. Rubinski, R. Smith, O. Strandberg, R. Ossenkoppele, O. Hansson, M. Ewers and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2020). "Functional brain

architecture is associated with the rate of tau accumulation in Alzheimer's disease." Nat Commun **11**(1): 347.
Freitas, S., M. R. Simoes, L. Alves and I. Santana (2013). "Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease." Alzheimer Dis Assoc Disord **27**(1): 37-43.
Frisoni, G. B., C. R. Jack, Jr., M. Bocchetta, C. Bauer, K. S. Frederiksen, Y. Liu, G. Preboske, T. Swihart, M. Blair, E. Cavedo, M. J. Grothe, M. Lanfredi, O. Martinez, M. Nishikawa, M. Portegies, T. Stoub, C. Ward, L. G. Apostolova, R. Ganzola, D. Wolf, F. Barkhof, G. Bartzokis, C. DeCarli, J. G. Csernansky, L. deToledo-Morrell, M. I. Geerlings, J. Kaye, R. J. Killiany, S. Lehericy, H. Matsuda, J. O'Brien, L. C. Silbert, P. Scheltens, H. Soininen, S. Teipel, G. Waldemar, A. Fellgiebel, J. Barnes, M. Firbank, L. Gerritsen, W. Henneman, N. Malykhin, J. C. Pruessner, L. Wang, C. Watson, H. Wolf, M. deLeon, J. Pantel, C. Ferrari, P. Bosco, P. Pasqualetti, S. Duchesne, H. Duvernoy, M. Boccardi, E.-A. W. G. o. T. H. P. f. M. H. Volumetry and I. for the Alzheimer's Disease Neuroimaging (2015). "The EADC-ADNI Harmonized Protocol for manual hippocampal segmentation on magnetic resonance: evidence of validity." Alzheimers Dement **11**(2): 111-125.
Frost, B. and M. I. Diamond (2010). "Prion-like mechanisms in neurodegenerative diseases." Nat Rev Neurosci **11**(3): 155-159.
Gabelle, A., J. Dumurgier, O. Vercruysse, C. Paquet, S. Bombois, J. L. Laplanche, K. Peoc'h, S. Schraen, L. Buee, F. Pasquier, J. Hugon, J. Touchon and S. Lehmann (2013). "Impact of the 2008-2012 French Alzheimer Plan on the use of cerebrospinal fluid biomarkers in research memory center: the PLM Study." J Alzheimers Dis **34**(1): 297-305.
Galton, C. J., K. Patterson, J. H. Xuereb and J. R. Hodges (2000). "Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases." Brain **123 Pt 3**: 484-498.
Ganguli, M., D. Blacker, D. G. Blazer, I. Grant, D. V. Jeste, J. S. Paulsen, R. C. Petersen and P. S. Sachdev (2011). "Classification of neurocognitive disorders in DSM-5: a work in progress." Am J Geriatr Psychiatry **19**(3): 205-210.
Ganz, M. L., A. F. Tawah, S. Guo, A. S. Chitnis, H. Silies, B. Schauble, A. Jovalekic and N. L. Foster (2017). "The impact of beta-amyloid positron emission tomography on the diagnostic and treatment decisions of dementia experts." Neurodegener Dis Manag **7**(2): 107-117.
Gauthier, S. (2001). "Cholinergic adverse effects of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: epidemiology and management." Drugs Aging **18**(11): 853-862.
Gauthier, S., H. H. Feldman, L. S. Schneider, G. K. Wilcock, G. B. Frisoni, J. H. Hardlund, H. J. Moebius, P. Bentham, K. A. Kook, D. J. Wischik, B. O. Schelter, C. S. Davis, R. T. Staff, L. Bracoud, K. Shamsi, J. M. Storey, C. R. Harrington and C. M. Wischik (2016). "Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial." Lancet **388**(10062): 2873-2884.
Gauthier, S., C. Patterson, H. Chertkow, M. Gordon, N. Herrmann, K. Rockwood, P. Rosa-Neto and J. P. Soucy (2012). "Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD4)." Can Geriatr J **15**(4): 120-126.
Gauthier, S., B. Reisberg, M. Zaudig, R. C. Petersen, K. Ritchie, K. Broich, S. Belleville, H. Brodaty, D. Bennett, H. Chertkow, J. L. Cummings, M. de Leon, H. Feldman, M.

Ganguli, H. Hampel, P. Scheltens, M. C. Tierney, P. Whitehouse, B. Winblad and i. International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive (2006). "Mild cognitive impairment." Lancet **367**(9518): 1262-1270.
Genin, E., D. Hannequin, D. Wallon, K. Sleegers, M. Hiltunen, O. Combarros, M. J. Bullido, S. Engelborghs, P. De Deyn, C. Berr, F. Pasquier, B. Dubois, G. Tognoni, N. Fievet, N. Brouwers, K. Bettens, B. Arosio, E. Coto, M. Del Zompo, I. Mateo, J. Epelbaum, A. Frank-Garcia, S. Helisalmi, E. Porcellini, A. Pilotto, P. Forti, R. Ferri, E. Scarpini, G. Siciliano, V. Solfrizzi, S. Sorbi, G. Spalletta, F. Valdivieso, S. Vepsalainen, V. Alvarez, P. Bosco, M. Mancuso, F. Panza, B. Nacmias, P. Bossu, O. Hanon, P. Piccardi, G. Annoni, D. Seripa, D. Galimberti, F. Licastro, H. Soininen, J. F. Dartigues, M. I. Kamboh, C. Van Broeckhoven, J. C. Lambert, P. Amouyel and D. Campion (2011). "APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance." Mol Psychiatry **16**(9): 903-907.
Geschwind, N. (1965). "Disconnexion syndromes in animals and man. I." Brain **88**(2): 237-294.
Geschwind, N. (1965). "Disconnexion syndromes in animals and man. II." Brain **88**(3): 585-644.
Giasson, B. I., M. S. Forman, M. Higuchi, L. I. Golbe, C. L. Graves, P. T. Kotzbauer, J. Q. Trojanowski and V. M. Lee (2003). "Initiation and synergistic fibrillization of tau and alpha-synuclein." Science **300**(5619): 636-640.
Gil-Navarro, S., A. Llado, L. Rami, M. Castellvi, B. Bosch, N. Bargallo, F. Lomena, R. Rene, N. Montagut, A. Antonell, J. L. Molinuevo and R. Sanchez-Valle (2013). "Neuroimaging and biochemical markers in the three variants of primary progressive aphasia." Dement Geriatr Cogn Disord **35**(1-2): 106-117.
Gilman, S., M. Koller, R. S. Black, L. Jenkins, S. G. Griffith, N. C. Fox, L. Eisner, L. Kirby, M. B. Rovira, F. Forette, J. M. Orgogozo and A. N. S. Team (2005). "Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial." Neurology **64**(9): 1553-1562.
Goate, A., M. C. Chartier-Harlin, M. Mullan, J. Brown, F. Crawford, L. Fidani, L. Giuffra, A. Haynes, N. Irving, L. James and et al. (1991). "Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease." Nature **349**(6311): 704-706.
Golbe, L. I., P. H. Davis, B. S. Schoenberg and R. C. Duvoisin (1988). "Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy." Neurology **38**(7): 1031-1034.
Goldman, J. S., S. E. Hahn, J. W. Catania, S. LaRusse-Eckert, M. B. Butson, M. Rumbaugh, M. N. Strecker, J. S. Roberts, W. Burke, R. Mayeux and T. Bird (2019). "ADDENDUM: Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors." Genet Med **21**(10): 2404.
Goldman, J. S., S. E. Hahn, J. W. Catania, S. LaRusse-Eckert, M. B. Butson, M. Rumbaugh, M. N. Strecker, J. S. Roberts, W. Burke, R. Mayeux, T. Bird, G. American College of Medical and C. the National Society of Genetic (2011). "Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors." Genet Med **13**(6): 597-605.
Gomperts, S. N., D. M. Rentz, E. Moran, J. A. Becker, J. J. Locascio, W. E. Klunk, C. A. Mathis, D. R. Elmaleh, T. Shoup, A. J. Fischman, B. T. Hyman, J. H. Growdon and K. A.

Johnson (2008). "Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases." Neurology **71**(12): 903-910.
Gorno-Tempini, M. L., S. M. Brambati, V. Ginex, J. Ogar, N. F. Dronkers, A. Marcone, D. Perani, V. Garibotto, S. F. Cappa and B. L. Miller (2008). "The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia." Neurology **71**(16): 1227-1234.
Gorno-Tempini, M. L., N. F. Dronkers, K. P. Rankin, J. M. Ogar, L. Phengrasamy, H. J. Rosen, J. K. Johnson, M. W. Weiner and B. L. Miller (2004). "Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia." Ann Neurol **55**(3): 335-346.
Gorno-Tempini, M. L., A. E. Hillis, S. Weintraub, A. Kertesz, M. Mendez, S. F. Cappa, J. M. Ogar, J. D. Rohrer, S. Black, B. F. Boeve, F. Manes, N. F. Dronkers, R. Vandenberghe, K. Rascovsky, K. Patterson, B. L. Miller, D. S. Knopman, J. R. Hodges, M. M. Mesulam and M. Grossman (2011). "Classification of primary progressive aphasia and its variants." Neurology **76**(11): 1006-1014.
Graff-Radford, J., M. E. Murray, V. J. Lowe, B. F. Boeve, T. J. Ferman, S. A. Przybelski, T. G. Lesnick, M. L. Senjem, J. L. Gunter, G. E. Smith, D. S. Knopman, C. R. Jack, Jr., D. W. Dickson, R. C. Petersen and K. Kantarci (2014). "Dementia with Lewy bodies: basis of cingulate island sign." Neurology **83**(9): 801-809.
Graff-Radford, J., K. X. X. Yong, L. G. Apostolova, F. H. Bouwman, M. Carrillo, B. C. Dickerson, G. D. Rabinovici, J. M. Schott, D. T. Jones and M. E. Murray (2021). "New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers." Lancet Neurol **20**(3): 222-234.
Gray, K. R., R. Wolz, R. A. Heckemann, P. Aljabar, A. Hammers, D. Rueckert and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2012). "Multi-region analysis of longitudinal FDG-PET for the classification of Alzheimer's disease." Neuroimage **60**(1): 221-229.
Green, R. C., J. S. Roberts, L. A. Cupples, N. R. Relkin, P. J. Whitehouse, T. Brown, S. L. Eckert, M. Butson, A. D. Sadovnick, K. A. Quaid, C. Chen, R. Cook-Deegan, L. A. Farrer and R. S. Group (2009). "Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer's disease." N Engl J Med **361**(3): 245-254.
Green, R. C., L. S. Schneider, D. A. Amato, A. P. Beelen, G. Wilcock, E. A. Swabb, K. H. Zavitz and G. Tarenflurbil Phase 3 Study (2009). "Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial." JAMA **302**(23): 2557-2564.
Greene, J. D., K. Patterson, J. Xuereb and J. R. Hodges (1996). "Alzheimer disease and nonfluent progressive aphasia." Arch Neurol **53**(10): 1072-1078.
Greicius, M. D., G. Srivastava, A. L. Reiss and V. Menon (2004). "Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI." Proc Natl Acad Sci U S A **101**(13): 4637-4642.
Grossman, M. (2010). "Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations." Nat Rev Neurol **6**(2): 88-97.
Habib, N. and J. Stott (2019). "Systematic review of the diagnostic accuracy of the non-English versions of Addenbrooke's cognitive examination - revised and III." Aging Ment Health **23**(3): 297-304.
Hachinski, V. C., N. A. Lassen and J. Marshall (1974). "Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly." Lancet **2**(7874): 207-210.
Hamaguchi, T., K. Ono and M. Yamada (2010). "REVIEW: Curcumin and Alzheimer's disease." CNS Neurosci Ther **16**(5): 285-297.

Hampel, H., S. J. Teipel, T. Fuchsberger, N. Andreasen, J. Wiltfang, M. Otto, Y. Shen, R. Dodel, Y. Du, M. Farlow, H. J. Moller, K. Blennow and K. Buerger (2004). "Value of CSF beta-amyloid1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment." Mol Psychiatry **9**(7): 705-710.
Hansen, L., D. Salmon, D. Galasko, E. Masliah, R. Katzman, R. DeTeresa, L. Thal, M. M. Pay, R. Hofstetter, M. Klauber and et al. (1990). "The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity." Neurology **40**(1): 1-8.
Harada, R., N. Okamura, S. Furumoto, K. Furukawa, A. Ishiki, N. Tomita, T. Tago, K. Hiraoka, S. Watanuki, M. Shidahara, M. Miyake, Y. Ishikawa, R. Matsuda, A. Inami, T. Yoshikawa, Y. Funaki, R. Iwata, M. Tashiro, K. Yanai, H. Arai and Y. Kudo (2016). "18F-THK5351: A Novel PET Radiotracer for Imaging Neurofibrillary Pathology in Alzheimer Disease." J Nucl Med **57**(2): 208-214.
Harasty, J. A., G. M. Halliday, C. Code and W. S. Brooks (1996). "Quantification of cortical atrophy in a case of progressive fluent aphasia." Brain **119 (Pt 1)**: 181-190.
Hardy, J. and T. Revesz (2012). "The spread of neurodegenerative disease." N Engl J Med **366**(22): 2126-2128.
Hardy, J. and D. J. Selkoe (2002). "The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics." Science **297**(5580): 353-356.
Hardy, J. A. and G. A. Higgins (1992). "Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis." Science **256**(5054): 184-185.
Harper, L., F. Barkhof, N. C. Fox and J. M. Schott (2015). "Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales." J Neurol Neurosurg Psychiatry **86**(11): 1225-1233.
Harper, L., G. G. Fumagalli, F. Barkhof, P. Scheltens, J. T. O'Brien, F. Bouwman, E. J. Burton, J. D. Rohrer, N. C. Fox, G. R. Ridgway and J. M. Schott (2016). "MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases." Brain **139**(Pt 4): 1211-1225.
Harris, J. M., C. Gall, J. C. Thompson, A. M. Richardson, D. Neary, D. du Plessis, P. Pal, D. M. Mann, J. S. Snowden and M. Jones (2013). "Classification and pathology of primary progressive aphasia." Neurology **81**(21): 1832-1839.
He, Y. and A. Evans (2010). "Graph theoretical modeling of brain connectivity." Curr Opin Neurol **23**(4): 341-350.
Head, H. (1921). "Aphasia: An Historical Review : (The Hughlings Jackson Lecture for 1920.)." Proc R Soc Med **14**(Neurol Sect): 1-22.
Health Quality, O. (2014). "The appropriate use of neuroimaging in the diagnostic work-up of dementia: an evidence-based analysis." Ont Health Technol Assess Ser **14**(1): 1-64.
Hebert, L. E., J. Weuve, P. A. Scherr and D. A. Evans (2013). "Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census." Neurology **80**(19): 1778-1783.
Henley, D., N. Raghavan, R. Sperling, P. Aisen, R. Raman and G. Romano (2019). "Preliminary Results of a Trial of Atabecestat in Preclinical Alzheimer's Disease." N Engl J Med **380**(15): 1483-1485.
Herculano-Houzel, S. (2009). "The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain." Front Hum Neurosci **3**: 31.

Herholz, K., D. Perani, E. Salmon, G. Franck, F. Fazio, W. D. Heiss and D. Comar (1993). "Comparability of FDG PET studies in probable Alzheimer's disease." J Nucl Med **34**(9): 1460-1466.
Herholz, K., E. Salmon, D. Perani, J. C. Baron, V. Holthoff, L. Frolich, P. Schonknecht, K. Ito, R. Mielke, E. Kalbe, G. Zundorf, X. Delbeuck, O. Pelati, D. Anchisi, F. Fazio, N. Kerrouche, B. Desgranges, F. Eustache, B. Beuthien-Baumann, C. Menzel, J. Schroder, T. Kato, Y. Arahata, M. Henze and W. D. Heiss (2002). "Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET." Neuroimage **17**(1): 302-316.
Herukka, S. K., A. H. Simonsen, N. Andreasen, I. Baldeiras, M. Bjerke, K. Blennow, S. Engelborghs, G. B. Frisoni, T. Gabryelewicz, S. Galluzzi, R. Handels, M. G. Kramberger, A. Kulczynska, J. L. Molinuevo, B. Mroczko, A. Nordberg, C. R. Oliveira, M. Otto, J. O. Rinne, U. Rot, E. Saka, H. Soininen, H. Struyfs, S. Suardi, P. J. Visser, B. Winblad, H. Zetterberg and G. Waldemar (2017). "Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment." Alzheimers Dement **13**(3): 285-295.
Hodges, J. R. and K. Patterson (2007). "Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome." Lancet Neurol **6**(11): 1004-1014.
Hodges, J. R., K. Patterson, S. Oxbury and E. Funnell (1992). "Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy." Brain **115 (Pt 6)**: 1783-1806.
Hof, P. R., K. Cox and J. H. Morrison (1990). "Quantitative analysis of a vulnerable subset of pyramidal neurons in Alzheimer's disease: I. Superior frontal and inferior temporal cortex." J Comp Neurol **301**(1): 44-54.
Holmes, C., D. Boche, D. Wilkinson, G. Yadegarfar, V. Hopkins, A. Bayer, R. W. Jones, R. Bullock, S. Love, J. W. Neal, E. Zotova and J. A. Nicoll (2008). "Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial." Lancet **372**(9634): 216-223.
Honig, L. S., B. Vellas, M. Woodward, M. Boada, R. Bullock, M. Borrie, K. Hager, N. Andreasen, E. Scarpini, H. Liu-Seifert, M. Case, R. A. Dean, A. Hake, K. Sundell, V. Poole Hoffmann, C. Carlson, R. Khanna, M. Mintun, R. DeMattos, K. J. Selzler and E. Siemers (2018). "Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease." N Engl J Med **378**(4): 321-330.
Houlden, H., M. Baker, H. R. Morris, N. MacDonald, S. Pickering-Brown, J. Adamson, A. J. Lees, M. N. Rossor, N. P. Quinn, A. Kertesz, M. N. Khan, J. Hardy, P. L. Lantos, P. St George-Hyslop, D. G. Munoz, D. Mann, A. E. Lang, C. Bergeron, E. H. Bigio, I. Litvan, K. P. Bhatia, D. Dickson, N. W. Wood and M. Hutton (2001). "Corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy share a common tau haplotype." Neurology **56**(12): 1702-1706.
Howard, R., O. Zubko, R. Bradley, E. Harper, L. Pank, J. O'Brien, C. Fox, N. Tabet, G. Livingston, P. Bentham, R. McShane, A. Burns, C. Ritchie, S. Reeves, S. Lovestone, C. Ballard, W. Noble, R. Nilforooshan, G. Wilcock, R. Gray and G. Minocycline in Alzheimer Disease Efficacy Trialist (2019). "Minocycline at 2 Different Dosages vs Placebo for Patients With Mild Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial." JAMA Neurol.
Hu, W. T., C. McMillan, D. Libon, S. Leight, M. Forman, V. M. Lee, J. Q. Trojanowski and M. Grossman (2010). "Multimodal predictors for Alzheimer disease in nonfluent primary progressive aphasia." Neurology **75**(7): 595-602.

Hu, W. T., G. W. Rippon, B. F. Boeve, D. S. Knopman, R. C. Petersen, J. E. Parisi and K. A. Josephs (2009). "Alzheimer's disease and corticobasal degeneration presenting as corticobasal syndrome." Mov Disord **24**(9): 1375-1379.
Hurtig, H. I., J. Q. Trojanowski, J. Galvin, D. Ewbank, M. L. Schmidt, V. M. Lee, C. M. Clark, G. Glosser, M. B. Stern, S. M. Gollomp and S. E. Arnold (2000). "Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease." Neurology **54**(10): 1916-1921.
Hyman, B. T., C. H. Phelps, T. G. Beach, E. H. Bigio, N. J. Cairns, M. C. Carrillo, D. W. Dickson, C. Duyckaerts, M. P. Frosch, E. Masliah, S. S. Mirra, P. T. Nelson, J. A. Schneider, D. R. Thal, B. Thies, J. Q. Trojanowski, H. V. Vinters and T. J. Montine (2012). "National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease." Alzheimers Dement **8**(1): 1-13.
Ikonomovic, M. D., E. E. Abrahamson, J. C. Price, C. A. Mathis and W. E. Klunk (2016). "[F-18]AV-1451 positron emission tomography retention in choroid plexus: More than "off-target" binding." Ann Neurol **80**(2): 307-308.
Ikonomovic, M. D., C. J. Buckley, K. Heurling, P. Sherwin, P. A. Jones, M. Zanette, C. A. Mathis, W. E. Klunk, A. Chakrabarty, J. Ironside, A. Ismail, C. Smith, D. R. Thal, T. G. Beach, G. Farrar and A. P. Smith (2016). "Post-mortem histopathology underlying beta-amyloid PET imaging following flutemetamol F 18 injection." Acta Neuropathol Commun **4**(1): 130.
Insel, P. S., M. C. Donohue, R. Sperling, O. Hansson and N. Mattsson-Carlgren (2020). "The A4 study: beta-amyloid and cognition in 4432 cognitively unimpaired adults." Ann Clin Transl Neurol.
Iqbal, K., F. Liu and C. X. Gong (2016). "Tau and neurodegenerative disease: the story so far." Nat Rev Neurol **12**(1): 15-27.
Irwin, D. J., J. Brettschneider, C. T. McMillan, F. Cooper, C. Olm, S. E. Arnold, V. M. Van Deerlin, W. W. Seeley, B. L. Miller, E. B. Lee, V. M. Lee, M. Grossman and J. Q. Trojanowski (2016). "Deep clinical and neuropathological phenotyping of Pick disease." Ann Neurol **79**(2): 272-287.
Irwin, D. J., M. T. White, J. B. Toledo, S. X. Xie, J. L. Robinson, V. Van Deerlin, V. M. Lee, J. B. Leverenz, T. J. Montine, J. E. Duda, H. I. Hurtig and J. Q. Trojanowski (2012). "Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia." Ann Neurol **72**(4): 587-598.
Ismail, Z., T. K. Rajji and K. I. Shulman (2010). "Brief cognitive screening instruments: an update." Int J Geriatr Psychiatry **25**(2): 111-120.
Itagaki, S., P. L. McGeer, H. Akiyama, S. Zhu and D. Selkoe (1989). "Relationship of microglia and astrocytes to amyloid deposits of Alzheimer disease." J Neuroimmunol **24**(3): 173-182.
Jack, C. R., Jr., D. A. Bennett, K. Blennow, M. C. Carrillo, B. Dunn, S. B. Haeberlein, D. M. Holtzman, W. Jagust, F. Jessen, J. Karlawish, E. Liu, J. L. Molinuevo, T. Montine, C. Phelps, K. P. Rankin, C. C. Rowe, P. Scheltens, E. Siemers, H. M. Snyder, R. Sperling and Contributors (2018). "NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease." Alzheimers Dement **14**(4): 535-562.
Jack, C. R., Jr., D. S. Knopman, G. Chetelat, D. Dickson, A. M. Fagan, G. B. Frisoni, W. Jagust, E. C. Mormino, R. C. Petersen, R. A. Sperling, W. M. van der Flier, V. L. Villemagne, P. J. Visser and S. J. Vos (2016). "Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology--concept and controversy." Nat Rev Neurol **12**(2): 117-124.

Jack, C. R., Jr., D. S. Knopman, W. J. Jagust, R. C. Petersen, M. W. Weiner, P. S. Aisen, L. M. Shaw, P. Vemuri, H. J. Wiste, S. D. Weigand, T. G. Lesnick, V. S. Pankratz, M. C. Donohue and J. Q. Trojanowski (2013). "Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers." Lancet Neurol **12**(2): 207-216.
Jack, C. R., Jr., D. S. Knopman, W. J. Jagust, L. M. Shaw, P. S. Aisen, M. W. Weiner, R. C. Petersen and J. Q. Trojanowski (2010). "Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade." Lancet Neurol **9**(1): 119-128.
Jack, C. R., Jr., R. C. Petersen, Y. C. Xu, P. C. O'Brien, G. E. Smith, R. J. Ivnik, B. F. Boeve, S. C. Waring, E. G. Tangalos and E. Kokmen (1999). "Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment." Neurology **52**(7): 1397-1403.
Jack, C. R., Jr., H. J. Wiste, T. M. Therneau, S. D. Weigand, D. S. Knopman, M. M. Mielke, V. J. Lowe, P. Vemuri, M. M. Machulda, C. G. Schwarz, J. L. Gunter, M. L. Senjem, J. Graff-Radford, D. T. Jones, R. O. Roberts, W. A. Rocca and R. C. Petersen (2019). "Associations of Amyloid, Tau, and Neurodegeneration Biomarker Profiles With Rates of Memory Decline Among Individuals Without Dementia." JAMA **321**(23): 2316-2325.
Jacobs, H. I. L., T. Hedden, A. P. Schultz, J. Sepulcre, R. D. Perea, R. E. Amariglio, K. V. Papp, D. M. Rentz, R. A. Sperling and K. A. Johnson (2018). "Structural tract alterations predict downstream tau accumulation in amyloid-positive older individuals." Nat Neurosci **21**(3): 424-431.
Jagust, W., B. Reed, D. Mungas, W. Ellis and C. Decarli (2007). "What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia?" Neurology **69**(9): 871-877.
Jagust, W., R. Thisted, M. D. Devous, Sr., R. Van Heertum, H. Mayberg, K. Jobst, A. D. Smith and N. Borys (2001). "SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study." Neurology **56**(7): 950-956.
Janelidze, S., N. Mattsson, S. Palmqvist, R. Smith, T. G. Beach, G. E. Serrano, X. Chai, N. K. Proctor, U. Eichenlaub, H. Zetterberg, K. Blennow, E. M. Reiman, E. Stomrud, J. L. Dage and O. Hansson (2020). "Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia." Nat Med **26**(3): 379-386.
Janelidze, S., J. Pannee, A. Mikulskis, P. Chiao, H. Zetterberg, K. Blennow and O. Hansson (2017). "Concordance Between Different Amyloid Immunoassays and Visual Amyloid Positron Emission Tomographic Assessment." JAMA Neurol **74**(12): 1492-1501.
Janelidze, S., H. Zetterberg, N. Mattsson, S. Palmqvist, H. Vanderstichele, O. Lindberg, D. van Westen, E. Stomrud, L. Minthon, K. Blennow, F. s. g. Swedish Bio and O. Hansson (2016). "CSF Abeta42/Abeta40 and Abeta42/Abeta38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease." Ann Clin Transl Neurol **3**(3): 154-165.
Jansen, W. J., R. Ossenkoppele, D. L. Knol, B. M. Tijms, P. Scheltens, F. R. Verhey, P. J. Visser, G. Amyloid Biomarker Study, P. Aalten, D. Aarsland, D. Alcolea, M. Alexander, I. S. Almdahl, S. E. Arnold, I. Baldeiras, H. Barthel, B. N. van Berckel, K. Bibeau, K. Blennow, D. J. Brooks, M. A. van Buchem, V. Camus, E. Cavedo, K. Chen, G. Chetelat, A. D. Cohen, A. Drzezga, S. Engelborghs, A. M. Fagan, T. Fladby, A. S. Fleisher, W. M. van der Flier, L. Ford, S. Forster, J. Fortea, N. Foskett, K. S. Frederiksen, Y. Freund-Levi, G. B. Frisoni, L. Froelich, T. Gabryelewicz, K. D. Gill, O. Gkatzima, E. Gomez-Tortosa, M. F. Gordon, T. Grimmer, H. Hampel, L. Hausner, S. Hellwig, S. K. Herukka, H.

Hildebrandt, L. Ishihara, A. Ivanoiu, W. J. Jagust, P. Johannsen, R. Kandimalla, E. Kapaki, A. Klimkowicz-Mrowiec, W. E. Klunk, S. Kohler, N. Koglin, J. Kornhuber, M. G. Kramberger, K. Van Laere, S. M. Landau, D. Y. Lee, M. de Leon, V. Lisetti, A. Lleo, K. Madsen, W. Maier, J. Marcusson, N. Mattsson, A. de Mendonca, O. Meulenbroek, P. T. Meyer, M. A. Mintun, V. Mok, J. L. Molinuevo, H. M. Mollergard, J. C. Morris, B. Mroczko, S. Van der Mussele, D. L. Na, A. Newberg, A. Nordberg, A. Nordlund, G. P. Novak, G. P. Paraskevas, L. Parnetti, G. Perera, O. Peters, J. Popp, S. Prabhakar, G. D. Rabinovici, I. H. Ramakers, L. Rami, C. Resende de Oliveira, J. O. Rinne, K. M. Rodrigue, E. Rodriguez-Rodriguez, C. M. Roe, U. Rot, C. C. Rowe, E. Ruther, O. Sabri, P. Sanchez-Juan, I. Santana, M. Sarazin, J. Schroder, C. Schutte, S. W. Seo, F. Soetewey, H. Soininen, L. Spiru, H. Struyfs, C. E. Teunissen, M. Tsolaki, R. Vandenberghe, M. M. Verbeek, V. L. Villemagne, S. J. Vos, L. J. van Waalwijk van Doorn, G. Waldemar, A. Wallin, A. K. Wallin, J. Wiltfang, D. A. Wolk, M. Zboch and H. Zetterberg (2015). "Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis." JAMA **313**(19): 1924-1938.

Jellinger, K. A. (2007). "The enigma of mixed dementia." Alzheimers Dement **3**(1): 40-53.

Johnson, J. K., E. Head, R. Kim, A. Starr and C. W. Cotman (1999). "Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease." Arch Neurol **56**(10): 1233-1239.

Johnson, K. A., S. Minoshima, N. I. Bohnen, K. J. Donohoe, N. L. Foster, P. Herscovitch, J. H. Karlawish, C. C. Rowe, M. C. Carrillo, D. M. Hartley, S. Hedrick, V. Pappas and W. H. Thies (2013). "Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association." J Nucl Med **54**(3): 476-490.

Jones, D. T., M. M. Machulda, P. Vemuri, E. M. McDade, G. Zeng, M. L. Senjem, J. L. Gunter, S. A. Przybelski, R. T. Avula, D. S. Knopman, B. F. Boeve, R. C. Petersen and C. R. Jack, Jr. (2011). "Age-related changes in the default mode network are more advanced in Alzheimer disease." Neurology **77**(16): 1524-1531.

Jordan, F., T. J. Quinn, B. McGuinness, P. Passmore, J. P. Kelly, C. Tudur Smith, K. Murphy and D. Devane (2020). "Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of dementia." Cochrane Database Syst Rev **4**: CD011459.

Jorgenson, L. A., W. T. Newsome, D. J. Anderson, C. I. Bargmann, E. N. Brown, K. Deisseroth, J. P. Donoghue, K. L. Hudson, G. S. Ling, P. R. MacLeish, E. Marder, R. A. Normann, J. R. Sanes, M. J. Schnitzer, T. J. Sejnowski, D. W. Tank, R. Y. Tsien, K. Ugurbil and J. C. Wingfield (2015). "The BRAIN Initiative: developing technology to catalyse neuroscience discovery." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **370**(1668).

Josephs, K. A., D. W. Dickson, N. Tosakulwong, S. D. Weigand, M. E. Murray, L. Petrucelli, A. M. Liesinger, M. L. Senjem, A. J. Spychalla, D. S. Knopman, J. E. Parisi, R. C. Petersen, C. R. Jack, Jr. and J. L. Whitwell (2017). "Rates of hippocampal atrophy and presence of post-mortem TDP-43 in patients with Alzheimer's disease: a longitudinal retrospective study." Lancet Neurol **16**(11): 917-924.

Josephs, K. A., J. R. Duffy, E. A. Strand, M. M. Machulda, M. L. Senjem, J. L. Gunter, C. G. Schwarz, R. I. Reid, A. J. Spychalla, V. J. Lowe, C. R. Jack, Jr. and J. L. Whitwell (2014). "The evolution of primary progressive apraxia of speech." Brain **137**(Pt 10): 2783-2795.

Josephs, K. A., J. R. Duffy, E. A. Strand, M. M. Machulda, M. L. Senjem, A. V. Master, V. J. Lowe, C. R. Jack, Jr. and J. L. Whitwell (2012). "Characterizing a neurodegenerative syndrome: primary progressive apraxia of speech." Brain **135**(Pt 5): 1522-1536.
Josephs, K. A., M. E. Murray, N. Tosakulwong, J. L. Whitwell, D. S. Knopman, M. M. Machulda, S. D. Weigand, B. F. Boeve, K. Kantarci, L. Petrucelli, V. J. Lowe, C. R. Jack, Jr., R. C. Petersen, J. E. Parisi and D. W. Dickson (2017). "Tau aggregation influences cognition and hippocampal atrophy in the absence of beta-amyloid: a clinico-imaging-pathological study of primary age-related tauopathy (PART)." Acta Neuropathol **133**(5): 705-715.
Josephs, K. A., M. E. Murray, J. L. Whitwell, J. E. Parisi, L. Petrucelli, C. R. Jack, R. C. Petersen and D. W. Dickson (2014). "Staging TDP-43 pathology in Alzheimer's disease." Acta Neuropathol **127**(3): 441-450.
Josephs, K. A., M. E. Murray, J. L. Whitwell, N. Tosakulwong, S. D. Weigand, L. Petrucelli, A. M. Liesinger, R. C. Petersen, J. E. Parisi and D. W. Dickson (2016). "Updated TDP-43 in Alzheimer's disease staging scheme." Acta Neuropathol **131**(4): 571-585.
Josephs, K. A., S. M. Papenfuss, J. R. Duffy, E. A. Strand, M. M. Machulda, J. L. Whitwell and R. C. Petersen (2013). "Occupational differences between Alzheimer's and aphasic dementias: implication for teachers." Am J Alzheimers Dis Other Demen **28**(6): 612-616.
Josephs, K. A., J. L. Whitwell, P. Tacik, J. R. Duffy, M. L. Senjem, N. Tosakulwong, C. R. Jack, V. Lowe, D. W. Dickson and M. E. Murray (2016). "[18F]AV-1451 tau-PET uptake does correlate with quantitatively measured 4R-tau burden in autopsy-confirmed corticobasal degeneration." Acta Neuropathol **132**(6): 931-933.
Josephs, K. A., J. L. Whitwell, S. D. Weigand, M. E. Murray, N. Tosakulwong, A. M. Liesinger, L. Petrucelli, M. L. Senjem, D. S. Knopman, B. F. Boeve, R. J. Ivnik, G. E. Smith, C. R. Jack, Jr., J. E. Parisi, R. C. Petersen and D. W. Dickson (2014). "TDP-43 is a key player in the clinical features associated with Alzheimer's disease." Acta Neuropathol **127**(6): 811-824.
Kandel, E. R., H. Markram, P. M. Matthews, R. Yuste and C. Koch (2013). "Neuroscience thinks big (and collaboratively)." Nat Rev Neurosci **14**(9): 659-664.
Kang, J. H., M. Korecka, M. J. Figurski, J. B. Toledo, K. Blennow, H. Zetterberg, T. Waligorska, M. Brylska, L. Fields, N. Shah, H. Soares, R. A. Dean, H. Vanderstichele, R. C. Petersen, P. S. Aisen, A. J. Saykin, M. W. Weiner, J. Q. Trojanowski, L. M. Shaw and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2015). "The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2 Biomarker Core: A review of progress and plans." Alzheimers Dement **11**(7): 772-791.
Karikari, T. K., T. A. Pascoal, N. J. Ashton, S. Janelidze, A. L. Benedet, J. L. Rodriguez, M. Chamoun, M. Savard, M. S. Kang, J. Therriault, M. Scholl, G. Massarweh, J. P. Soucy, K. Hoglund, G. Brinkmalm, N. Mattsson, S. Palmqvist, S. Gauthier, E. Stomrud, H. Zetterberg, O. Hansson, P. Rosa-Neto and K. Blennow (2020). "Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts." Lancet Neurol **19**(5): 422-433.
Keshavan, A., A. Heslegrave, H. Zetterberg and J. M. Schott (2017). "Blood Biomarkers for Alzheimer's Disease: Much Promise, Cautious Progress." Mol Diagn Ther **21**(1): 13-22.
Kidd, M. (1963). "Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease." Nature **197**: 192-193.

Kim, Y., P. Rosenberg and E. Oh (2018). "A Review of Diagnostic Impact of Amyloid Positron Emission Tomography Imaging in Clinical Practice." Dement Geriatr Cogn Disord **46**(3-4): 154-167.
Kipps, C. M., R. R. Davies, J. Mitchell, J. J. Kril, G. M. Halliday and J. R. Hodges (2007). "Clinical significance of lobar atrophy in frontotemporal dementia: application of an MRI visual rating scale." Dement Geriatr Cogn Disord **23**(5): 334-342.
Kipps, C. M., J. A. Knibb, K. Patterson and J. R. Hodges (2008). "Neuropsychology of frontotemporal dementia." Handb Clin Neurol **88**: 527-548.
Kirk, R. (2010). "Clinical trials in CNS--SMi's eighth annual conference." IDrugs **13**(2): 66-69.
Kishi, T., S. Matsunaga and N. Iwata (2015). "Memantine for the treatment of frontotemporal dementia: a meta-analysis." Neuropsychiatr Dis Treat **11**: 2883-2885.
Kluger, A., S. H. Ferris, J. Golomb, M. S. Mittelman and B. Reisberg (1999). "Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly." J Geriatr Psychiatry Neurol **12**(4): 168-179.
Klunk, W. E., H. Engler, A. Nordberg, Y. Wang, G. Blomqvist, D. P. Holt, M. Bergstrom, I. Savitcheva, G. F. Huang, S. Estrada, B. Ausen, M. L. Debnath, J. Barletta, J. C. Price, J. Sandell, B. J. Lopresti, A. Wall, P. Koivisto, G. Antoni, C. A. Mathis and B. Langstrom (2004). "Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B." Ann Neurol **55**(3): 306-319.
Knopman, D. S. and R. O. Roberts (2011). "Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population." J Mol Neurosci **45**(3): 330-335.
Koedam, E. L., V. Lauffer, A. E. van der Vlies, W. M. van der Flier, P. Scheltens and Y. A. Pijnenburg (2010). "Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone." J Alzheimers Dis **19**(4): 1401-1408.
Koedam, E. L., M. Lehmann, W. M. van der Flier, P. Scheltens, Y. A. Pijnenburg, N. Fox, F. Barkhof and M. P. Wattjes (2011). "Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale." Eur Radiol **21**(12): 2618-2625.
Koivunen, J., N. Scheinin, J. R. Virta, S. Aalto, T. Vahlberg, K. Nagren, S. Helin, R. Parkkola, M. Viitanen and J. O. Rinne (2011). "Amyloid PET imaging in patients with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study." Neurology **76**(12): 1085-1090.
Korczyn, A. D. (2002). "Mixed dementia--the most common cause of dementia." Ann N Y Acad Sci **977**: 129-134.
Kosik, K. S., C. L. Joachim and D. J. Selkoe (1986). "Microtubule-associated protein tau (tau) is a major antigenic component of paired helical filaments in Alzheimer disease." Proc Natl Acad Sci U S A **83**(11): 4044-4048.
Kovacs, G. G., I. Alafuzoff, S. Al-Sarraj, T. Arzberger, N. Bogdanovic, S. Capellari, I. Ferrer, E. Gelpi, V. Kovari, H. Kretzschmar, Z. Nagy, P. Parchi, D. Seilhean, H. Soininen, C. Troakes and H. Budka (2008). "Mixed brain pathologies in dementia: the BrainNet Europe consortium experience." Dement Geriatr Cogn Disord **26**(4): 343-350.
Krishnan, K., M. M. Machulda, J. L. Whitwell, A. M. Butts, J. R. Duffy, E. A. Strand, M. L. Senjem, A. J. Spychalla, C. R. Jack, V. J. Lowe and K. A. Josephs (2017). "Varying Degrees of Temporoparietal Hypometabolism on FDG-PET Reveal Amyloid-Positive Logopenic Primary Progressive Aphasia is not a Homogeneous Clinical Entity." J Alzheimers Dis **55**(3): 1019-1029.

Krueger, C. E., D. L. Dean, H. J. Rosen, C. Halabi, M. Weiner, B. L. Miller and J. H. Kramer (2010). "Longitudinal rates of lobar atrophy in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer's disease." Alzheimer Dis Assoc Disord **24**(1): 43-48.
Kumfor, F., A. Zhen, J. R. Hodges, O. Piguet and M. Irish (2018). "Apathy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: Distinct clinical profiles and neural correlates." Cortex **103**: 350-359.
La Joie, R., A. Perrotin, L. Barre, C. Hommet, F. Mezenge, M. Ibazizene, V. Camus, A. Abbas, B. Landeau, D. Guilloteau, V. de La Sayette, F. Eustache, B. Desgranges and G. Chetelat (2012). "Region-specific hierarchy between atrophy, hypometabolism, and beta-amyloid (Abeta) load in Alzheimer's disease dementia." J Neurosci **32**(46): 16265-16273.
La Joie, R., A. V. Visani, S. L. Baker, J. A. Brown, V. Bourakova, J. Cha, K. Chaudhary, L. Edwards, L. Iaccarino, M. Janabi, O. H. Lesman-Segev, Z. A. Miller, D. C. Perry, J. P. O'Neil, J. Pham, J. C. Rojas, H. J. Rosen, W. W. Seeley, R. M. Tsai, B. L. Miller, W. J. Jagust and G. D. Rabinovici (2020). "Prospective longitudinal atrophy in Alzheimer's disease correlates with the intensity and topography of baseline tau-PET." Sci Transl Med **12**(524).
Laforce, R., Jr., J. P. Buteau, N. Paquet, L. Verret, M. Houde and R. W. Bouchard (2010). "The value of PET in mild cognitive impairment, typical and atypical/unclear dementias: A retrospective memory clinic study." Am J Alzheimers Dis Other Demen **25**(4): 324-332.
Laforce, R., Jr., L. Sellami, D. Bergeron, A. Paradis, L. Verret, M. P. Fortin, M. Houde, M. Roy, S. Poulin, J. Macoir, C. Hudon and R. W. Bouchard (2018). "Validation of the Depistage Cognitif de Quebec: A New Cognitive Screening Tool for Atypical Dementias." Arch Clin Neuropsychol **33**(1): 57-65.
Laforce, R., Jr., J. P. Soucy, L. Sellami, C. Dallaire-Theroux, F. Brunet, D. Bergeron, B. L. Miller and R. Ossenkoppele (2018). "Molecular imaging in dementia: Past, present, and future." Alzheimers Dement **14**(11): 1522-1552.
Laforce, R., Jr., D. Tosun, P. Ghosh, M. Lehmann, C. M. Madison, M. W. Weiner, B. L. Miller, W. J. Jagust and G. D. Rabinovici (2014). "Parallel ICA of FDG-PET and PiB-PET in three conditions with underlying Alzheimer's pathology." Neuroimage Clin **4**: 508-516.
Laforce, R., Jr., L. Verret, S. Poulin, M. P. Fortin and M. Houde (2017). "Remi W Bouchard, a pioneer in behavioural neurology." Lancet Neurol **16**(5): 344.
Lambert, M. P., A. K. Barlow, B. A. Chromy, C. Edwards, R. Freed, M. Liosatos, T. E. Morgan, I. Rozovsky, B. Trommer, K. L. Viola, P. Wals, C. Zhang, C. E. Finch, G. A. Krafft and W. L. Klein (1998). "Diffusible, nonfibrillar ligands derived from Abeta1-42 are potent central nervous system neurotoxins." Proc Natl Acad Sci U S A **95**(11): 6448-6453.
Landen, J. W., S. Cohen, C. B. Billing, Jr., C. Cronenberger, S. Styren, A. H. Burstein, C. Sattler, J. H. Lee, C. R. Jack, Jr., K. Kantarci, P. F. Schwartz, W. T. Duggan, Q. Zhao, K. Sprenger, M. M. Bednar and B. Binneman (2017). "Multiple-dose ponezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease: Safety and efficacy." Alzheimers Dement (N Y) **3**(3): 339-347.
Langa, K. M., N. L. Foster and E. B. Larson (2004). "Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications." JAMA **292**(23): 2901-2908.
Larouche, E., M. P. Tremblay, O. Potvin, S. Laforest, D. Bergeron, R. Laforce, L. Monetta, L. Boucher, P. Tremblay, S. Belleville, D. Lorrain, J. F. Gagnon, N. Gosselin, C. A. Castellano, S. C. Cunnane, J. Macoir and C. Hudon (2016). "Normative Data for the

Montreal Cognitive Assessment in Middle-Aged and Elderly Quebec-French People." Arch Clin Neuropsychol **31**(7): 819-826.
Lautenschlager, N. T., K. L. Cox, L. Flicker, J. K. Foster, F. M. van Bockxmeer, J. Xiao, K. R. Greenop and O. P. Almeida (2008). "Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial." JAMA **300**(9): 1027-1037.
Lee, H. and J. H. Kramer (1992). "Brain SPECT imaging in progressive aphasia." Clin Nucl Med **17**(10): 800-802.
Lee, S. E., G. D. Rabinovici, M. C. Mayo, S. M. Wilson, W. W. Seeley, S. J. DeArmond, E. J. Huang, J. Q. Trojanowski, M. E. Growdon, J. Y. Jang, M. Sidhu, T. M. See, A. M. Karydas, M. L. Gorno-Tempini, A. L. Boxer, M. W. Weiner, M. D. Geschwind, K. P. Rankin and B. L. Miller (2011). "Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration." Ann Neurol **70**(2): 327-340.
Leech, R. and D. J. Sharp (2014). "The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease." Brain **137**(Pt 1): 12-32.
Lehmann, M., P. M. Ghosh, C. Madison, R. Laforce, Jr., C. Corbetta-Rastelli, M. W. Weiner, M. D. Greicius, W. W. Seeley, M. L. Gorno-Tempini, H. J. Rosen, B. L. Miller, W. J. Jagust and G. D. Rabinovici (2013). "Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease." Brain **136**(Pt 3): 844-858.
Lehmann, M., C. Madison, P. M. Ghosh, Z. A. Miller, M. D. Greicius, J. H. Kramer, G. Coppola, B. L. Miller, W. J. Jagust, M. L. Gorno-Tempini, W. W. Seeley and G. D. Rabinovici (2015). "Loss of functional connectivity is greater outside the default mode network in nonfamilial early-onset Alzheimer's disease variants." Neurobiol Aging **36**(10): 2678-2686.
Leijenaar, J. F., C. Groot, C. H. Sudre, D. Bergeron, A. E. Leeuwis, M. J. Cardoso, F. P. Carrasco, R. Laforce, Jr., F. Barkhof, W. M. van der Flier, P. Scheltens, N. D. Prins and R. Ossenkoppele (2020). "Comorbid amyloid-beta pathology affects clinical and imaging features in VCD." Alzheimers Dement **16**(2): 354-364.
Leuzy, A., K. Chiotis, S. G. Hasselbalch, J. O. Rinne, A. de Mendonca, M. Otto, A. Lleo, M. Castelo-Branco, I. Santana, J. Johansson, S. Anderl-Straub, C. A. von Arnim, A. Beer, R. Blesa, J. Fortea, S. K. Herukka, E. Portelius, J. Pannee, H. Zetterberg, K. Blennow and A. Nordberg (2016). "Pittsburgh compound B imaging and cerebrospinal fluid amyloid-beta in a multicentre European memory clinic study." Brain **139**(Pt 9): 2540-2553.
Leuzy, A., I. Savitcheva, K. Chiotis, J. Lilja, P. Andersen, N. Bogdanovic, V. Jelic and A. Nordberg (2019). "Clinical impact of [(18)F]flutemetamol PET among memory clinic patients with an unclear diagnosis." Eur J Nucl Med Mol Imaging **46**(6): 1276-1286.
Leuzy, A., R. Smith, R. Ossenkoppele, A. Santillo, E. Borroni, G. Klein, T. Ohlsson, J. Jogi, S. Palmqvist, N. Mattsson-Carlgren, O. Strandberg, E. Stomrud and O. Hansson (2020). "Diagnostic Performance of RO948 F 18 Tau Positron Emission Tomography in the Differentiation of Alzheimer Disease From Other Neurodegenerative Disorders." JAMA Neurol.
Lewczuk, P., P. Riederer, S. E. O'Bryant, M. M. Verbeek, B. Dubois, P. J. Visser, K. A. Jellinger, S. Engelborghs, A. Ramirez, L. Parnetti, C. R. Jack, Jr., C. E. Teunissen, H. Hampel, A. Lleo, F. Jessen, L. Glodzik, M. J. de Leon, A. M. Fagan, J. L. Molinuevo, W. J. Jansen, B. Winblad, L. M. Shaw, U. Andreasson, M. Otto, B. Mollenhauer, J. Wiltfang,

M. R. Turner, I. Zerr, R. Handels, A. G. Thompson, G. Johansson, N. Ermann, J. Q. Trojanowski, I. Karaca, H. Wagner, P. Oeckl, L. van Waalwijk van Doorn, M. Bjerke, D. Kapogiannis, H. B. Kuiperij, L. Farotti, Y. Li, B. A. Gordon, S. Epelbaum, S. J. B. Vos, C. J. M. Klijn, W. E. Van Nostrand, C. Minguillon, M. Schmitz, C. Gallo, A. Lopez Mato, F. Thibaut, S. Lista, D. Alcolea, H. Zetterberg, K. Blennow, J. Kornhuber and C. G. D. K. A. L. M. F. T. Members of the Wfsbp Task Force Working on this Topic: Peter Riederer (2018). "Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: An update of the Consensus of the Task Force on Biological Markers in Psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry." World J Biol Psychiatry **19**(4): 244-328.

Leyton, C. E., S. Savage, M. Irish, S. Schubert, O. Piguet, K. J. Ballard and J. R. Hodges (2014). "Verbal repetition in primary progressive aphasia and Alzheimer's disease." J Alzheimers Dis **41**(2): 575-585.

Li, K. (2019). "Systems Genetics of Alzheimer's Disease: From GWAS to Disease Pathways." Curr Alzheimer Res **16**(13): 1161-1162.

Likeman, M., V. M. Anderson, J. M. Stevens, A. D. Waldman, A. K. Godbolt, C. Frost, M. N. Rossor and N. C. Fox (2005). "Visual assessment of atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of pathologically confirmed young-onset dementias." Arch Neurol **62**(9): 1410-1415.

Liljegren, M., G. Naasan, J. Temlett, D. C. Perry, K. P. Rankin, J. Merrilees, L. T. Grinberg, W. W. Seeley, E. Englund and B. L. Miller (2015). "Criminal behavior in frontotemporal dementia and Alzheimer disease." JAMA Neurol **72**(3): 295-300.

Lim, S. M., A. Katsifis, V. L. Villemagne, R. Best, G. Jones, M. Saling, J. Bradshaw, J. Merory, M. Woodward, M. Hopwood and C. C. Rowe (2009). "The 18F-FDG PET cingulate island sign and comparison to 123I-beta-CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies." J Nucl Med **50**(10): 1638-1645.

Lim, W. S., E. H. Rubin, M. Coats and J. C. Morris (2005). "Early-stage Alzheimer disease represents increased suicidal risk in relation to later stages." Alzheimer Dis Assoc Disord **19**(4): 214-219.

Litvan, I., Y. Agid, D. Calne, G. Campbell, B. Dubois, R. C. Duvoisin, C. G. Goetz, L. I. Golbe, J. Grafman, J. H. Growdon, M. Hallett, J. Jankovic, N. P. Quinn, E. Tolosa and D. S. Zee (1996). "Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop." Neurology **47**(1): 1-9.

Lobotesis, K., J. D. Fenwick, A. Phipps, A. Ryman, A. Swann, C. Ballard, I. G. McKeith and J. T. O'Brien (2001). "Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD." Neurology **56**(5): 643-649.

Loeb, C., C. Gandolfo, R. Croce and M. Conti (1992). "Dementia associated with lacunar infarction." Stroke **23**(9): 1225-1229.

Lopes Alves, I., L. E. Collij, D. Altomare, G. B. Frisoni, L. Saint-Aubert, P. Payoux, M. Kivipelto, F. Jessen, A. Drzezga, A. Leeuwis, A. M. Wink, P. J. Visser, B. N. M. van Berckel, P. Scheltens, K. R. Gray, R. Wolz, A. Stephens, R. Gismondi, C. Buckely, J. D. Gispert, M. Schmidt, L. Ford, C. Ritchie, G. Farrar, F. Barkhof, J. L. Molinuevo and A. Consortium (2020). "Quantitative amyloid PET in Alzheimer's disease: the AMYPAD prognostic and natural history study." Alzheimers Dement **16**(5): 750-758.

Lopez, O. L., J. T. Becker, S. Wisniewski, J. Saxton, D. I. Kaufer and S. T. DeKosky (2002). "Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **72**(3): 310-314.
Loureiro, J. C., M. V. Pais, F. Stella, M. Radanovic, A. L. Teixeira, O. V. Forlenza and L. C. de Souza (2020). "Passive antiamyloid immunotherapy for Alzheimer's disease." Curr Opin Psychiatry **33**(3): 284-291.
Louwersheimer, E., M. A. Keulen, M. D. Steenwijk, M. P. Wattjes, L. C. Jiskoot, H. Vrenken, C. E. Teunissen, B. N. van Berckel, W. M. van der Flier, P. Scheltens, J. C. van Swieten and Y. A. Pijnenburg (2016). "Heterogeneous Language Profiles in Patients with Primary Progressive Aphasia due to Alzheimer's Disease." J Alzheimers Dis **51**(2): 581-590.
Lowe, V. J., G. Curran, P. Fang, A. M. Liesinger, K. A. Josephs, J. E. Parisi, K. Kantarci, B. F. Boeve, M. K. Pandey, T. Bruinsma, D. S. Knopman, D. T. Jones, L. Petrucelli, C. N. Cook, N. R. Graff-Radford, D. W. Dickson, R. C. Petersen, C. R. Jack, Jr. and M. E. Murray (2016). "An autoradiographic evaluation of AV-1451 Tau PET in dementia." Acta Neuropathol Commun **4**(1): 58.
Mackenzie, I. R., M. Neumann, A. Baborie, D. M. Sampathu, D. Du Plessis, E. Jaros, R. H. Perry, J. Q. Trojanowski, D. M. Mann and V. M. Lee (2011). "A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology." Acta Neuropathol **122**(1): 111-113.
Mackenzie, I. R., M. Neumann, E. H. Bigio, N. J. Cairns, I. Alafuzoff, J. Kril, G. G. Kovacs, B. Ghetti, G. Halliday, I. E. Holm, P. G. Ince, W. Kamphorst, T. Revesz, A. J. Rozemuller, S. Kumar-Singh, H. Akiyama, A. Baborie, S. Spina, D. W. Dickson, J. Q. Trojanowski and D. M. Mann (2009). "Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations." Acta Neuropathol **117**(1): 15-18.
Mackenzie, I. R., M. Neumann, E. H. Bigio, N. J. Cairns, I. Alafuzoff, J. Kril, G. G. Kovacs, B. Ghetti, G. Halliday, I. E. Holm, P. G. Ince, W. Kamphorst, T. Revesz, A. J. Rozemuller, S. Kumar-Singh, H. Akiyama, A. Baborie, S. Spina, D. W. Dickson, J. Q. Trojanowski and D. M. Mann (2010). "Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update." Acta Neuropathol **119**(1): 1-4.
Magnin, E., J. F. Demonet, D. Wallon, J. Dumurgier, A. C. Troussiere, A. Jager, E. Duron, A. Gabelle, V. de la Sayette, L. Volpe-Gillot, G. Tio, S. Evain, C. Boutoleau-Bretonniere, A. Enderle, F. Mouton-Liger, P. Robert, D. Hannequin, F. Pasquier, J. Hugon, C. Paquet and P. L. M. c. e (2016). "Primary Progressive Aphasia in the Network of French Alzheimer Plan Memory Centers." J Alzheimers Dis **54**(4): 1459-1471.
Maguire, C. P., M. Kirby, R. Coen, D. Coakley, B. A. Lawlor and D. O'Neill (1996). "Family members' attitudes toward telling the patient with Alzheimer's disease their diagnosis." BMJ **313**(7056): 529-530.
Malpas, C. B., L. Vivash, S. Genc, M. M. Saling, P. Desmond, C. Steward, R. J. Hicks, J. Callahan, A. Brodtmann, S. Collins, S. Macfarlane, N. M. Corcoran, C. M. Hovens, D. Velakoulis and T. J. O'Brien (2016). "A Phase IIa Randomized Control Trial of VEL015 (Sodium Selenate) in Mild-Moderate Alzheimer's Disease." J Alzheimers Dis **54**(1): 223-232.
Mandybur, T. I. (1975). "The incidence of cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease." Neurology **25**(2): 120-126.

Mann, D. M. A. and J. S. Snowden (2017). "Frontotemporal lobar degeneration: Pathogenesis, pathology and pathways to phenotype." Brain Pathol **27**(6): 723-736.
Mantyh, W. G., S. Spina, A. Lee, L. Iaccarino, D. Soleimani-Meigooni, E. Tsoy, T. J. Mellinger, H. Grant, L. Vandevrede, R. La Joie, O. Lesman-Segev, S. Gaus, K. L. Possin, L. T. Grinberg, B. L. Miller, W. W. Seeley and G. D. Rabinovici (2020). "Tau Positron Emission Tomographic Findings in a Former US Football Player With Pathologically Confirmed Chronic Traumatic Encephalopathy." JAMA Neurol.
Maruyama, M., H. Shimada, T. Suhara, H. Shinotoh, B. Ji, J. Maeda, M. R. Zhang, J. Q. Trojanowski, V. M. Lee, M. Ono, K. Masamoto, H. Takano, N. Sahara, N. Iwata, N. Okamura, S. Furumoto, Y. Kudo, Q. Chang, T. C. Saido, A. Takashima, J. Lewis, M. K. Jang, I. Aoki, H. Ito and M. Higuchi (2013). "Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls." Neuron **79**(6): 1094-1108.
Masliah, E., M. Mallory, L. Hansen, R. DeTeresa, M. Alford and R. Terry (1994). "Synaptic and neuritic alterations during the progression of Alzheimer's disease." Neurosci Lett **174**(1): 67-72.
Masliah, E., R. D. Terry, M. Mallory, M. Alford and L. A. Hansen (1990). "Diffuse plaques do not accentuate synapse loss in Alzheimer's disease." Am J Pathol **137**(6): 1293-1297.
Mathew, R., T. H. Bak and J. R. Hodges (2012). "Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **83**(4): 405-410.
Mathuranath, P. S., P. J. Nestor, G. E. Berrios, W. Rakowicz and J. R. Hodges (2000). "A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia." Neurology **55**(11): 1613-1620.
Matias-Guiu, J. A., M. N. Cabrera-Martin, T. Moreno-Ramos, M. Valles-Salgado, M. Fernandez-Matarrubia, J. L. Carreras and J. Matias-Guiu (2015). "Amyloid and FDG-PET study of logopenic primary progressive aphasia: evidence for the existence of two subtypes." J Neurol **262**(6): 1463-1472.
Matias-Guiu, J. A., M. N. Cabrera-Martin, M. J. Perez-Castejon, T. Moreno-Ramos, C. Rodriguez-Rey, R. Garcia-Ramos, A. Ortega-Candil, M. Fernandez-Matarrubia, C. Oreja-Guevara, J. Matias-Guiu and J. L. Carreras (2015). "Visual and statistical analysis of (1)(8)F-FDG PET in primary progressive aphasia." Eur J Nucl Med Mol Imaging **42**(6): 916-927.
Matsuda, H., S. Tsuji, N. Shuke, H. Sumiya, N. Tonami and K. Hisada (1993). "Noninvasive measurements of regional cerebral blood flow using technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime." Eur J Nucl Med **20**(5): 391-401.
Mattsson, N., U. Andreasson, S. Persson, M. C. Carrillo, S. Collins, S. Chalbot, N. Cutler, D. Dufour-Rainfray, A. M. Fagan, N. H. Heegaard, G. Y. Robin Hsiung, B. Hyman, K. Iqbal, S. A. Kaeser, D. R. Lachno, A. Lleo, P. Lewczuk, J. L. Molinuevo, P. Parchi, A. Regeniter, R. A. Rissman, H. Rosenmann, G. Sancesario, J. Schroder, L. M. Shaw, C. E. Teunissen, J. Q. Trojanowski, H. Vanderstichele, M. Vandijck, M. M. Verbeek, H. Zetterberg, K. Blennow and Q. C. P. W. G. Alzheimer's Association (2013). "CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program." Alzheimers Dement **9**(3): 251-261.
Mattsson, N., U. Andreasson, H. Zetterberg, K. Blennow and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2017). "Association of Plasma Neurofilament Light With Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease." JAMA Neurol **74**(5): 557-566.

Mattsson, N., N. C. Cullen, U. Andreasson, H. Zetterberg and K. Blennow (2019). "Association Between Longitudinal Plasma Neurofilament Light and Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease." JAMA Neurol **76**(7): 791-799.
Mattsson, N., P. S. Insel, S. Palmqvist, E. Portelius, H. Zetterberg, M. Weiner, K. Blennow, O. Hansson and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2016). "Cerebrospinal fluid tau, neurogranin, and neurofilament light in Alzheimer's disease." EMBO Mol Med **8**(10): 1184-1196.
Mattsson, N., M. Scholl, O. Strandberg, R. Smith, S. Palmqvist, P. S. Insel, D. Hagerstrom, T. Ohlsson, H. Zetterberg, J. Jogi, K. Blennow and O. Hansson (2017). "(18)F-AV-1451 and CSF T-tau and P-tau as biomarkers in Alzheimer's disease." EMBO Mol Med **9**(9): 1212-1223.
McDade, E., G. Wang, B. A. Gordon, J. Hassenstab, T. L. S. Benzinger, V. Buckles, A. M. Fagan, D. M. Holtzman, N. J. Cairns, A. M. Goate, D. S. Marcus, J. C. Morris, K. Paumier, C. Xiong, R. Allegri, S. B. Berman, W. Klunk, J. Noble, J. Ringman, B. Ghetti, M. Farlow, R. A. Sperling, J. Chhatwal, S. Salloway, N. R. Graff-Radford, P. R. Schofield, C. Masters, M. N. Rossor, N. C. Fox, J. Levin, M. Jucker, R. J. Bateman and N. Dominantly Inherited Alzheimer (2018). "Longitudinal cognitive and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer disease." Neurology **91**(14): e1295-e1306.
McKeith, I. (2007). "Dementia with Lewy bodies." Handb Clin Neurol **84**: 531-548.
McKeith, I. G., B. F. Boeve, D. W. Dickson, G. Halliday, J. P. Taylor, D. Weintraub, D. Aarsland, J. Galvin, J. Attems, C. G. Ballard, A. Bayston, T. G. Beach, F. Blanc, N. Bohnen, L. Bonanni, J. Bras, P. Brundin, D. Burn, A. Chen-Plotkin, J. E. Duda, O. El-Agnaf, H. Feldman, T. J. Ferman, D. Ffytche, H. Fujishiro, D. Galasko, J. G. Goldman, S. N. Gomperts, N. R. Graff-Radford, L. S. Honig, A. Iranzo, K. Kantarci, D. Kaufer, W. Kukull, V. M. Y. Lee, J. B. Leverenz, S. Lewis, C. Lippa, A. Lunde, M. Masellis, E. Masliah, P. McLean, B. Mollenhauer, T. J. Montine, E. Moreno, E. Mori, M. Murray, J. T. O'Brien, S. Orimo, R. B. Postuma, S. Ramaswamy, O. A. Ross, D. P. Salmon, A. Singleton, A. Taylor, A. Thomas, P. Tiraboschi, J. B. Toledo, J. Q. Trojanowski, D. Tsuang, Z. Walker, M. Yamada and K. Kosaka (2017). "Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium." Neurology **89**(1): 88-100.
McKeith, I. G., T. J. Ferman, A. J. Thomas, F. Blanc, B. F. Boeve, H. Fujishiro, K. Kantarci, C. Muscio, J. T. O'Brien, R. B. Postuma, D. Aarsland, C. Ballard, L. Bonanni, P. Donaghy, M. Emre, J. E. Galvin, D. Galasko, J. G. Goldman, S. N. Gomperts, L. S. Honig, M. Ikeda, J. B. Leverenz, S. J. G. Lewis, K. S. Marder, M. Masellis, D. P. Salmon, J. P. Taylor, D. W. Tsuang, Z. Walker, P. Tiraboschi and D. L. B. D. S. G. prodromal (2020). "Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies." Neurology.
McKeith, I. G., D. Galasko, K. Kosaka, E. K. Perry, D. W. Dickson, L. A. Hansen, D. P. Salmon, J. Lowe, S. S. Mirra, E. J. Byrne, G. Lennox, N. P. Quinn, J. A. Edwardson, P. G. Ince, C. Bergeron, A. Burns, B. L. Miller, S. Lovestone, D. Collerton, E. N. Jansen, C. Ballard, R. A. de Vos, G. K. Wilcock, K. A. Jellinger and R. H. Perry (1996). "Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop." Neurology **47**(5): 1113-1124.
McKhann, G., D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price and E. M. Stadlan (1984). "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease." Neurology **34**(7): 939-944.

McKhann, G. M., D. S. Knopman, H. Chertkow, B. T. Hyman, C. R. Jack, Jr., C. H. Kawas, W. E. Klunk, W. J. Koroshetz, J. J. Manly, R. Mayeux, R. C. Mohs, J. C. Morris, M. N. Rossor, P. Scheltens, M. C. Carrillo, B. Thies, S. Weintraub and C. H. Phelps (2011). "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." Alzheimers Dement **7**(3): 263-269.
McPherson, S. E. and J. L. Cummings (1996). "Neuropsychological aspects of vascular dementia." Brain Cogn **31**(2): 269-282.
Meguro, K., X. Blaizot, Y. Kondoh, C. Le Mestric, J. C. Baron and C. Chavoix (1999). "Neocortical and hippocampal glucose hypometabolism following neurotoxic lesions of the entorhinal and perirhinal cortices in the non-human primate as shown by PET. Implications for Alzheimer's disease." Brain **122 (Pt 8)**: 1519-1531.
Meguro, K., C. LeMestric, B. Landeau, B. Desgranges, F. Eustache and J. C. Baron (2001). "Relations between hypometabolism in the posterior association neocortex and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: a PET/MRI correlative study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **71**(3): 315-321.
Mendez, M. F., T. Ala and K. L. Underwood (1992). "Development of scoring criteria for the clock drawing task in Alzheimer's disease." J Am Geriatr Soc **40**(11): 1095-1099.
Mendez, M. F., A. Joshi, K. Tassniyom, E. Teng and J. S. Shapira (2013). "Clinicopathologic differences among patients with behavioral variant frontotemporal dementia." Neurology **80**(6): 561-568.
Mendez, M. F., J. S. Shapira, A. McMurtray and E. Licht (2007). "Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia." Am J Geriatr Psychiatry **15**(1): 84-87.
Mesulam, M. (2012). "The evolving landscape of human cortical connectivity: facts and inferences." Neuroimage **62**(4): 2182-2189.
Mesulam, M., A. Wicklund, N. Johnson, E. Rogalski, G. C. Leger, A. Rademaker, S. Weintraub and E. H. Bigio (2008). "Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia." Ann Neurol **63**(6): 709-719.
Mesulam, M. M. (1982). "Slowly progressive aphasia without generalized dementia." Ann Neurol **11**(6): 592-598.
Mesulam, M. M. (1987). "Primary progressive aphasia--differentiation from Alzheimer's disease." Ann Neurol **22**(4): 533-534.
Mesulam, M. M. (2001). "Primary progressive aphasia." Ann Neurol **49**(4): 425-432.
Mesulam, M. M., B. C. Dickerson, J. C. Sherman, D. Hochberg, R. G. Gonzalez, K. A. Johnson and M. P. Frosch (2017). "Case 1-2017. A 70-Year-Old Woman with Gradually Progressive Loss of Language." N Engl J Med **376**(2): 158-167.
Mesulam, M. M., E. J. Rogalski, C. Wieneke, R. S. Hurley, C. Geula, E. H. Bigio, C. K. Thompson and S. Weintraub (2014). "Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network." Nat Rev Neurol **10**(10): 554-569.
Mesulam, M. M., S. Weintraub, E. J. Rogalski, C. Wieneke, C. Geula and E. H. Bigio (2014). "Asymmetry and heterogeneity of Alzheimer's and frontotemporal pathology in primary progressive aphasia." Brain **137**(Pt 4): 1176-1192.
Miller, A. M., M. Balasa, K. Blennow, M. Gardiner, A. Rutkowska, P. Scheltens, C. E. Teunissen, P. J. Visser, B. Winblad, G. Waldemar and B. Lawlor (2017). "Current

Approaches and Clinician Attitudes to the Use of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Diagnostic Evaluation of Dementia in Europe." J Alzheimers Dis **60**(1): 201-210.
Miller, B. L., J. L. Cummings, J. Villanueva-Meyer, K. Boone, C. M. Mehringer, I. M. Lesser and I. Mena (1991). "Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics." Neurology **41**(9): 1374-1382.
Miller, Z. A., M. L. Mandelli, K. P. Rankin, M. L. Henry, M. C. Babiak, D. T. Frazier, I. V. Lobach, B. M. Bettcher, T. Q. Wu, G. D. Rabinovici, N. R. Graff-Radford, B. L. Miller and M. L. Gorno-Tempini (2013). "Handedness and language learning disability differentially distribute in progressive aphasia variants." Brain **136**(Pt 11): 3461-3473.
Minoshima, S., N. L. Foster and D. E. Kuhl (1994). "Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease." Lancet **344**(8926): 895.
Minoshima, S., K. A. Frey, R. A. Koeppe, N. L. Foster and D. E. Kuhl (1995). "A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET." J Nucl Med **36**(7): 1238-1248.
Minoshima, S., B. Giordani, S. Berent, K. A. Frey, N. L. Foster and D. E. Kuhl (1997). "Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease." Ann Neurol **42**(1): 85-94.
Mintun, M. A., A. C. Lo, C. Duggan Evans, A. M. Wessels, P. A. Ardayfio, S. W. Andersen, S. Shcherbinin, J. Sparks, J. R. Sims, M. Brys, L. G. Apostolova, S. P. Salloway and D. M. Skovronsky (2021). "Donanemab in Early Alzheimer's Disease." N Engl J Med **384**(18): 1691-1704.
Mioshi, E., K. Dawson, J. Mitchell, R. Arnold and J. R. Hodges (2006). "The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening." Int J Geriatr Psychiatry **21**(11): 1078-1085.
Mirra, S. S., A. Heyman, D. McKeel, S. M. Sumi, B. J. Crain, L. M. Brownlee, F. S. Vogel, J. P. Hughes, G. van Belle and L. Berg (1991). "The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease." Neurology **41**(4): 479-486.
Mitchell, A. J. (2009). "A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment." J Psychiatr Res **43**(4): 411-431.
Mo, Y., J. Stromswold, K. Wilson, D. Holder, C. Sur, O. Laterza, M. J. Savage, A. Struyk, P. Scheltens, C. E. Teunissen, J. Burke, S. L. Macaulay, G. Brathen, S. B. Sando, L. R. White, C. Weiss, A. Cowes, M. M. Bush, G. DeSilva, D. G. Darby, S. R. Rainey-Smith, J. Surls, E. Sagini, M. Tanen, A. Altman, J. Luthman and M. F. Egan (2017). "A multinational study distinguishing Alzheimer's and healthy patients using cerebrospinal fluid tau/Abeta42 cutoff with concordance to amyloid positron emission tomography imaging." Alzheimers Dement (Amst) **6**: 201-209.
Mohs, R. C., W. G. Rosen and K. L. Davis (1983). "The Alzheimer's disease assessment scale: an instrument for assessing treatment efficacy." Psychopharmacol Bull **19**(3): 448-450.
Molinuevo, J. L., J. Cami, X. Carne, M. C. Carrillo, J. Georges, M. B. Isaac, Z. Khachaturian, S. Y. Kim, J. C. Morris, F. Pasquier, C. Ritchie, R. Sperling and J. Karlawish (2016). "Ethical challenges in preclinical Alzheimer's disease observational studies and trials: Results of the Barcelona summit." Alzheimers Dement **12**(5): 614-622.

Moller, C., W. M. van der Flier, A. Versteeg, M. R. Benedictus, M. P. Wattjes, E. L. Koedam, P. Scheltens, F. Barkhof and H. Vrenken (2014). "Quantitative regional validation of the visual rating scale for posterior cortical atrophy." Eur Radiol **24**(2): 397-404.
Montaldi, D., D. N. Brooks, J. H. McColl, D. Wyper, J. Patterson, E. Barron and J. McCulloch (1990). "Measurements of regional cerebral blood flow and cognitive performance in Alzheimer's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **53**(1): 33-38.
Montembeault, M., S. M. Brambati, M. L. Gorno-Tempini and R. Migliaccio (2018). "Clinical, Anatomical, and Pathological Features in the Three Variants of Primary Progressive Aphasia: A Review." Front Neurol **9**: 692.
Moorhouse, P. and K. Rockwood (2008). "Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments." Lancet Neurol **7**(3): 246-255.
Morris, J. C. (1993). "The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules." Neurology **43**(11): 2412-2414.
Morris, J. C. (1997). "Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type." Int Psychogeriatr **9 Suppl 1**: 173-176; discussion 177-178.
Mosconi, L., D. Perani, S. Sorbi, K. Herholz, B. Nacmias, V. Holthoff, E. Salmon, J. C. Baron, M. T. De Cristofaro, A. Padovani, B. Borroni, M. Franceschi, L. Bracco and A. Pupi (2004). "MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET." Neurology **63**(12): 2332-2340.
Mosconi, L., W. H. Tsui, K. Herholz, A. Pupi, A. Drzezga, G. Lucignani, E. M. Reiman, V. Holthoff, E. Kalbe, S. Sorbi, J. Diehl-Schmid, R. Perneczky, F. Clerici, R. Caselli, B. Beuthien-Baumann, A. Kurz, S. Minoshima and M. J. de Leon (2008). "Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias." J Nucl Med **49**(3): 390-398.
Mouton-Liger, F., D. Wallon, A. C. Troussiere, R. Yatimi, J. Dumurgier, E. Magnin, V. de la Sayette, E. Duron, N. Philippi, E. Beaufils, A. Gabelle, B. Croisile, P. Robert, F. Pasquier, D. Hannequin, J. Hugon and C. Paquet (2014). "Impact of cerebro-spinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease in clinical practice: a multicentric study." J Neurol **261**(1): 144-151.
Mudher, A., M. Colin, S. Dujardin, M. Medina, I. Dewachter, S. M. Alavi Naini, E. M. Mandelkow, E. Mandelkow, L. Buee, M. Goedert and J. P. Brion (2017). "What is the evidence that tau pathology spreads through prion-like propagation?" Acta Neuropathol Commun **5**(1): 99.
Mueller, C., A. Hussl, F. Krismer, B. Heim, P. Mahlknecht, M. Nocker, C. Scherfler, K. Mair, R. Esterhammer, M. Schocke, G. K. Wenning, W. Poewe and K. Seppi (2018). "The diagnostic accuracy of the hummingbird and morning glory sign in patients with neurodegenerative parkinsonism." Parkinsonism Relat Disord **54**: 90-94.
Mullard, A. (2012). "Sting of Alzheimer's failures offset by upcoming prevention trials." Nat Rev Drug Discov **11**(9): 657-660.
Murray, M. E., N. R. Graff-Radford, O. A. Ross, R. C. Petersen, R. Duara and D. W. Dickson (2011). "Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study." Lancet Neurol **10**(9): 785-796.
Murray, M. E., V. J. Lowe, N. R. Graff-Radford, A. M. Liesinger, A. Cannon, S. A. Przybelski, B. Rawal, J. E. Parisi, R. C. Petersen, K. Kantarci, O. A. Ross, R. Duara, D. S.

Knopman, C. R. Jack, Jr. and D. W. Dickson (2015). "Clinicopathologic and 11C-Pittsburgh compound B implications of Thal amyloid phase across the Alzheimer's disease spectrum." Brain **138**(Pt 5): 1370-1381.
Mutlu, J., B. Landeau, C. Tomadesso, R. de Flores, F. Mezenge, V. de La Sayette, F. Eustache and G. Chetelat (2016). "Connectivity Disruption, Atrophy, and Hypometabolism within Posterior Cingulate Networks in Alzheimer's Disease." Front Neurosci **10**: 582.
Naj, A. C., G. Jun, C. Reitz, B. W. Kunkle, W. Perry, Y. S. Park, G. W. Beecham, R. A. Rajbhandary, K. L. Hamilton-Nelson, L. S. Wang, J. S. Kauwe, M. J. Huentelman, A. J. Myers, T. D. Bird, B. F. Boeve, C. T. Baldwin, G. P. Jarvik, P. K. Crane, E. Rogaeva, M. M. Barmada, F. Y. Demirci, C. Cruchaga, P. L. Kramer, N. Ertekin-Taner, J. Hardy, N. R. Graff-Radford, R. C. Green, E. B. Larson, P. H. St George-Hyslop, J. D. Buxbaum, D. A. Evans, J. A. Schneider, K. L. Lunetta, M. I. Kamboh, A. J. Saykin, E. M. Reiman, P. L. De Jager, D. A. Bennett, J. C. Morris, T. J. Montine, A. M. Goate, D. Blacker, D. W. Tsuang, H. Hakonarson, W. A. Kukull, T. M. Foroud, E. R. Martin, J. L. Haines, R. P. Mayeux, L. A. Farrer, G. D. Schellenberg, M. A. Pericak-Vance, C. Alzheimer Disease Genetics, M. S. Albert, R. L. Albin, L. G. Apostolova, S. E. Arnold, R. Barber, L. L. Barnes, T. G. Beach, J. T. Becker, D. Beekly, E. H. Bigio, J. D. Bowen, A. Boxer, J. R. Burke, N. J. Cairns, L. B. Cantwell, C. Cao, C. S. Carlson, R. M. Carney, M. M. Carrasquillo, S. L. Carroll, H. C. Chui, D. G. Clark, J. Corneveaux, D. H. Cribbs, E. A. Crocco, C. DeCarli, S. T. DeKosky, M. Dick, D. W. Dickson, R. Duara, K. M. Faber, K. B. Fallon, M. R. Farlow, S. Ferris, M. P. Frosch, D. R. Galasko, M. Ganguli, M. Gearing, D. H. Geschwind, B. Ghetti, J. R. Gilbert, J. D. Glass, J. H. Growdon, R. L. Hamilton, L. E. Harrell, E. Head, L. S. Honig, C. M. Hulette, B. T. Hyman, G. A. Jicha, L. W. Jin, A. Karydas, J. A. Kaye, R. Kim, E. H. Koo, N. W. Kowall, J. H. Kramer, F. M. LaFerla, J. J. Lah, J. B. Leverenz, A. I. Levey, G. Li, A. P. Lieberman, C. F. Lin, O. L. Lopez, C. G. Lyketsos, W. J. Mack, F. Martiniuk, D. C. Mash, E. Masliah, W. C. McCormick, S. M. McCurry, A. N. McDavid, A. C. McKee, M. Mesulam, B. L. Miller, C. A. Miller, J. W. Miller, J. R. Murrell, J. M. Olichney, V. S. Pankratz, J. E. Parisi, H. L. Paulson, E. Peskind, R. C. Petersen, A. Pierce, W. W. Poon, H. Potter, J. F. Quinn, A. Raj, M. Raskind, B. Reisberg, J. M. Ringman, E. D. Roberson, H. J. Rosen, R. N. Rosenberg, M. Sano, L. S. Schneider, W. W. Seeley, A. G. Smith, J. A. Sonnen, S. Spina, R. A. Stern, R. E. Tanzi, T. A. Thornton-Wells, J. Q. Trojanowski, J. C. Troncoso, O. Valladares, V. M. Van Deerlin, L. J. Van Eldik, B. N. Vardarajan, H. V. Vinters, J. P. Vonsattel, S. Weintraub, K. A. Welsh-Bohmer, J. Williamson, S. Wishnek, R. L. Woltjer, C. B. Wright, S. G. Younkin, C. E. Yu and L. Yu (2014). "Effects of multiple genetic loci on age at onset in late-onset Alzheimer disease: a genome-wide association study." JAMA Neurol **71**(11): 1394-1404.
Nakamura, A., N. Kaneko, V. L. Villemagne, T. Kato, J. Doecke, V. Dore, C. Fowler, Q. X. Li, R. Martins, C. Rowe, T. Tomita, K. Matsuzaki, K. Ishii, K. Ishii, Y. Arahata, S. Iwamoto, K. Ito, K. Tanaka, C. L. Masters and K. Yanagisawa (2018). "High performance plasma amyloid-beta biomarkers for Alzheimer's disease." Nature **554**(7691): 249-254.
Nasreddine, Z. S., N. A. Phillips, V. Bedirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, I. Collin, J. L. Cummings and H. Chertkow (2005). "The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment." J Am Geriatr Soc **53**(4): 695-699.
Naugle, R. I. and K. Kawczak (1989). "Limitations of the Mini-Mental State Examination." Cleve Clin J Med **56**(3): 277-281.

Neary, D., J. S. Snowden, L. Gustafson, U. Passant, D. Stuss, S. Black, M. Freedman, A. Kertesz, P. H. Robert, M. Albert, K. Boone, B. L. Miller, J. Cummings and D. F. Benson (1998). "Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria." Neurology **51**(6): 1546-1554.
Neary, D., J. S. Snowden, R. A. Shields, A. W. Burjan, B. Northen, N. MacDermott, M. C. Prescott and H. J. Testa (1987). "Single photon emission tomography using 99mTc-HM-PAO in the investigation of dementia." J Neurol Neurosurg Psychiatry **50**(9): 1101-1109.
Neumann, M., R. Rademakers, S. Roeber, M. Baker, H. A. Kretzschmar and I. R. Mackenzie (2009). "A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology." Brain **132**(Pt 11): 2922-2931.
Neumann, M., D. M. Sampathu, L. K. Kwong, A. C. Truax, M. C. Micsenyi, T. T. Chou, J. Bruce, T. Schuck, M. Grossman, C. M. Clark, L. F. McCluskey, B. L. Miller, E. Masliah, I. R. Mackenzie, H. Feldman, W. Feiden, H. A. Kretzschmar, J. Q. Trojanowski and V. M. Lee (2006). "Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis." Science **314**(5796): 130-133.
Newman, J. C. (2015). "Copyright and Bedside Cognitive Testing: Why We Need Alternatives to the Mini-Mental State Examination." JAMA Intern Med **175**(9): 1459-1460.
Newman, J. C. and R. Feldman (2011). "Copyright and open access at the bedside." N Engl J Med **365**(26): 2447-2449.
Noh, Y., S. Jeon, J. M. Lee, S. W. Seo, G. H. Kim, H. Cho, B. S. Ye, C. W. Yoon, H. J. Kim, J. Chin, K. H. Park, K. M. Heilman and D. L. Na (2014). "Anatomical heterogeneity of Alzheimer disease: based on cortical thickness on MRIs." Neurology **83**(21): 1936-1944.
Norrving, B. (2003). "Long-term prognosis after lacunar infarction." Lancet Neurol **2**(4): 238-245.
O'Brien, J. T. and A. Thomas (2015). "Vascular dementia." Lancet **386**(10004): 1698-1706.
Ohm, D. T., A. J. Fought, A. Rademaker, G. Kim, J. Sridhar, C. Coventry, T. Gefen, S. Weintraub, E. Bigio, M. M. Mesulam, E. Rogalski and C. Geula (2020). "Neuropathologic basis of in vivo cortical atrophy in the aphasic variant of Alzheimer's disease." Brain Pathol **30**(2): 332-344.
Okabe, K., T. Nagata, S. Shinagawa, K. Inamura, K. Tagai, K. Nukariya and M. Shigeta (2020). "Effects of neuropsychiatric symptoms of dementia on reductions in activities of daily living in patients with Alzheimer's disease." Geriatr Gerontol Int.
Okamura, N., S. Furumoto, M. T. Fodero-Tavoletti, R. S. Mulligan, R. Harada, P. Yates, S. Pejoska, Y. Kudo, C. L. Masters, K. Yanai, C. C. Rowe and V. L. Villemagne (2014). "Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using 18F-THK5105 PET." Brain **137**(Pt 6): 1762-1771.
Olsson, B., R. Lautner, U. Andreasson, A. Ohrfelt, E. Portelius, M. Bjerke, M. Holtta, C. Rosen, C. Olsson, G. Strobel, E. Wu, K. Dakin, M. Petzold, K. Blennow and H. Zetterberg (2016). "CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis." Lancet Neurol **15**(7): 673-684.
Olsson, T. T., O. Klementieva and G. K. Gouras (2018). "Prion-like seeding and nucleation of intracellular amyloid-beta." Neurobiol Dis **113**: 1-10.

Olszewska, D. A., R. Lonergan, E. M. Fallon and T. Lynch (2016). "Genetics of Frontotemporal Dementia." Curr Neurol Neurosci Rep **16**(12): 107.
Ossenkoppele, R., B. I. Cohn-Sheehy, R. La Joie, J. W. Vogel, C. Moller, M. Lehmann, B. N. van Berckel, W. W. Seeley, Y. A. Pijnenburg, M. L. Gorno-Tempini, J. H. Kramer, F. Barkhof, H. J. Rosen, W. M. van der Flier, W. J. Jagust, B. L. Miller, P. Scheltens and G. D. Rabinovici (2015). "Atrophy patterns in early clinical stages across distinct phenotypes of Alzheimer's disease." Hum Brain Mapp **36**(11): 4421-4437.
Ossenkoppele, R. and O. Hansson (2021). "Towards clinical application of tau PET tracers for diagnosing dementia due to Alzheimer's disease." Alzheimers Dement.
Ossenkoppele, R., L. Iaccarino, D. R. Schonhaut, J. A. Brown, R. La Joie, J. P. O'Neil, M. Janabi, S. L. Baker, J. H. Kramer, M. L. Gorno-Tempini, B. L. Miller, H. J. Rosen, W. W. Seeley, W. J. Jagust and G. D. Rabinovici (2019). "Tau covariance patterns in Alzheimer's disease patients match intrinsic connectivity networks in the healthy brain." Neuroimage Clin **23**: 101848.
Ossenkoppele, R., W. J. Jansen, G. D. Rabinovici, D. L. Knol, W. M. van der Flier, B. N. van Berckel, P. Scheltens, P. J. Visser, P. E. T. S. G. Amyloid, S. C. Verfaillie, M. D. Zwan, S. M. Adriaanse, A. A. Lammertsma, F. Barkhof, W. J. Jagust, B. L. Miller, H. J. Rosen, S. M. Landau, V. L. Villemagne, C. C. Rowe, D. Y. Lee, D. L. Na, S. W. Seo, M. Sarazin, C. M. Roe, O. Sabri, H. Barthel, N. Koglin, J. Hodges, C. E. Leyton, R. Vandenberghe, K. van Laere, A. Drzezga, S. Forster, T. Grimmer, P. Sanchez-Juan, J. M. Carril, V. Mok, V. Camus, W. E. Klunk, A. D. Cohen, P. T. Meyer, S. Hellwig, A. Newberg, K. S. Frederiksen, A. S. Fleisher, M. A. Mintun, D. A. Wolk, A. Nordberg, J. O. Rinne, G. Chetelat, A. Lleo, R. Blesa, J. Fortea, K. Madsen, K. M. Rodrigue and D. J. Brooks (2015). "Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis." JAMA **313**(19): 1939-1949.
Ossenkoppele, R., C. H. Lyoo, C. H. Sudre, D. van Westen, H. Cho, Y. H. Ryu, J. Y. Choi, R. Smith, O. Strandberg, S. Palmqvist, E. Westman, R. Tsai, J. Kramer, A. L. Boxer, M. L. Gorno-Tempini, R. La Joie, B. L. Miller, G. D. Rabinovici and O. Hansson (2020). "Distinct tau PET patterns in atrophy-defined subtypes of Alzheimer's disease." Alzheimers Dement **16**(2): 335-344.
Ossenkoppele, R., Y. A. Pijnenburg, D. C. Perry, B. I. Cohn-Sheehy, N. M. Scheltens, J. W. Vogel, J. H. Kramer, A. E. van der Vlies, R. La Joie, H. J. Rosen, W. M. van der Flier, L. T. Grinberg, A. J. Rozemuller, E. J. Huang, B. N. van Berckel, B. L. Miller, F. Barkhof, W. J. Jagust, P. Scheltens, W. W. Seeley and G. D. Rabinovici (2015). "The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features." Brain **138**(Pt 9): 2732-2749.
Ossenkoppele, R., N. D. Prins, Y. A. Pijnenburg, A. W. Lemstra, W. M. van der Flier, S. F. Adriaanse, A. D. Windhorst, R. L. Handels, C. A. Wolfs, P. Aalten, F. R. Verhey, M. M. Verbeek, M. A. van Buchem, O. S. Hoekstra, A. A. Lammertsma, P. Scheltens and B. N. van Berckel (2013). "Impact of molecular imaging on the diagnostic process in a memory clinic." Alzheimers Dement **9**(4): 414-421.
Ossenkoppele, R., G. D. Rabinovici, R. Smith, H. Cho, M. Scholl, O. Strandberg, S. Palmqvist, N. Mattsson, S. Janelidze, A. Santillo, T. Ohlsson, J. Jogi, R. Tsai, R. La Joie, J. Kramer, A. L. Boxer, M. L. Gorno-Tempini, B. L. Miller, J. Y. Choi, Y. H. Ryu, C. H. Lyoo and O. Hansson (2018). "Discriminative Accuracy of [18F]flortaucipir Positron

Emission Tomography for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders." JAMA **320**(11): 1151-1162.
Ossenkoppele, R., D. R. Schonhaut, M. Scholl, S. N. Lockhart, N. Ayakta, S. L. Baker, J. P. O'Neil, M. Janabi, A. Lazaris, A. Cantwell, J. Vogel, M. Santos, Z. A. Miller, B. M. Bettcher, K. A. Vossel, J. H. Kramer, M. L. Gorno-Tempini, B. L. Miller, W. J. Jagust and G. D. Rabinovici (2016). "Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease." Brain **139**(Pt 5): 1551-1567.
Ossenkoppele, R., E. H. Singleton, C. Groot, A. A. Dijkstra, W. S. Eikelboom, W. W. Seeley, B. Miller, R. J. Laforce, P. Scheltens, J. M. Papma, G. D. Rabinovici and Y. A. L. Pijnenburg (2021). "Research Criteria for the Behavioral Variant of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-analysis." JAMA Neurol.
Ossenkoppele, R., R. Smith, N. Mattsson-Carlgren, C. Groot, A. Leuzy, O. Strandberg, S. Palmqvist, T. Olsson, J. Jogi, E. Stormrud, H. Cho, Y. H. Ryu, J. Y. Choi, A. L. Boxer, M. L. Gorno-Tempini, B. L. Miller, D. Soleimani-Meigooni, L. Iaccarino, R. La Joie, S. Baker, E. Borroni, G. Klein, M. J. Pontecorvo, M. D. Devous, Sr., W. J. Jagust, C. H. Lyoo, G. D. Rabinovici and O. Hansson (2021). "Accuracy of Tau Positron Emission Tomography as a Prognostic Marker in Preclinical and Prodromal Alzheimer Disease: A Head-to-Head Comparison Against Amyloid Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging." JAMA Neurol **78**(8): 961-971.
Ostrowitzki, S., R. A. Lasser, E. Dorflinger, P. Scheltens, F. Barkhof, T. Nikolcheva, E. Ashford, S. Retout, C. Hofmann, P. Delmar, G. Klein, M. Andjelkovic, B. Dubois, M. Boada, K. Blennow, L. Santarelli, P. Fontoura and S. C. R. Investigators (2017). "A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease." Alzheimers Res Ther **9**(1): 95.
Ouchi, H., Y. Toyoshima, M. Tada, M. Oyake, I. Aida, I. Tomita, A. Satoh, M. Tsujihata, H. Takahashi, M. Nishizawa and T. Shimohata (2014). "Pathology and sensitivity of current clinical criteria in corticobasal syndrome." Mov Disord **29**(2): 238-244.
Palmqvist, S., S. Janelidze, E. Stomrud, H. Zetterberg, J. Karl, K. Zink, T. Bittner, N. Mattsson, U. Eichenlaub, K. Blennow and O. Hansson (2019). "Performance of Fully Automated Plasma Assays as Screening Tests for Alzheimer Disease-Related beta-Amyloid Status." JAMA Neurol.
Palmqvist, S., N. Mattsson, O. Hansson and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2016). "Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid-beta accumulation earlier than positron emission tomography." Brain **139**(Pt 4): 1226-1236.
Palop, J. J. and L. Mucke (2010). "Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks." Nat Neurosci **13**(7): 812-818.
Panza, F., M. Lozupone, G. Logroscino and B. P. Imbimbo (2019). "A critical appraisal of amyloid-beta-targeting therapies for Alzheimer disease." Nat Rev Neurol **15**(2): 73-88.
Papathanasiou, N. D., A. Boutsiadis, J. Dickson and J. B. Bomanji (2012). "Diagnostic accuracy of (1)(2)(3)I-FP-CIT (DaTSCAN) in dementia with Lewy bodies: a meta-analysis of published studies." Parkinsonism Relat Disord **18**(3): 225-229.
Park, S. A., S. M. Han and C. E. Kim (2020). "New fluid biomarkers tracking non-amyloid-beta and non-tau pathology in Alzheimer's disease." Exp Mol Med **52**(4): 556-568.
Pasquier, F. (1999). "Early diagnosis of dementia: neuropsychology." J Neurol **246**(1): 6-15.

Pasquier, F., C. Sadowsky, A. Holstein, P. Leterme Gle, Y. Peng, N. Jackson, N. C. Fox, N. Ketter, E. Liu, J. M. Ryan and A. C. C. S. Team (2016). "Two Phase 2 Multiple Ascending-Dose Studies of Vanutide Cridificar (ACC-001) and QS-21 Adjuvant in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease." J Alzheimers Dis **51**(4): 1131-1143.
Patricio, C. M., C. Gabriela, R. M. Julieta, F. S. Marcos, N. Federico, R. Griselda, W. Claudio, P. Santiago, T. Leonardo, C. Jorge, A. Alejandra, K. Janus, G. Salvador, L. Ramon, S. Gustavo, V. Silvia and A. Ricardo (2015). "Concordance between 11C-PIB-PET and clinical diagnosis in a memory clinic." Am J Alzheimers Dis Other Demen **30**(6): 599-606.
Persson, K., G. Selbaek, A. Braekhus, M. Beyer, M. Barca and K. Engedal (2017). "Fully automated structural MRI of the brain in clinical dementia workup." Acta Radiol **58**(6): 740-747.
Petersen, R. C. (2011). "Clinical practice. Mild cognitive impairment." N Engl J Med **364**(23): 2227-2234.
Petersen, R. C., O. Lopez, M. J. Armstrong, T. S. D. Getchius, M. Ganguli, D. Gloss, G. S. Gronseth, D. Marson, T. Pringsheim, G. S. Day, M. Sager, J. Stevens and A. Rae-Grant (2018). "Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology." Neurology **90**(3): 126-135.
Petersen, R. C., G. E. Smith, S. C. Waring, R. J. Ivnik, E. G. Tangalos and E. Kokmen (1999). "Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome." Arch Neurol **56**(3): 303-308.
Petersen, R. C., H. J. Wiste, S. D. Weigand, W. A. Rocca, R. O. Roberts, M. M. Mielke, V. J. Lowe, D. S. Knopman, V. S. Pankratz, M. M. Machulda, Y. E. Geda and C. R. Jack, Jr. (2016). "Association of Elevated Amyloid Levels With Cognition and Biomarkers in Cognitively Normal People From the Community." JAMA Neurol **73**(1): 85-92.
Polymeropoulos, M. H., C. Lavedan, E. Leroy, S. E. Ide, A. Dehejia, A. Dutra, B. Pike, H. Root, J. Rubenstein, R. Boyer, E. S. Stenroos, S. Chandrasekharappa, A. Athanassiadou, T. Papapetropoulos, W. G. Johnson, A. M. Lazzarini, R. C. Duvoisin, G. Di Iorio, L. I. Golbe and R. L. Nussbaum (1997). "Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease." Science **276**(5321): 2045-2047.
Poptsi, E., D. Moraitou, M. Eleftheriou, F. Kounti-Zafeiropoulou, C. Papasozomenou, C. Agogiatou, E. Bakoglidou, G. Batsila, D. Liapi, N. Markou, E. Nikolaidou, F. Ouzouni, A. Soumpourou, M. Vasiloglou and M. Tsolaki (2019). "Normative Data for the Montreal Cognitive Assessment in Greek Older Adults With Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment and Dementia." J Geriatr Psychiatry Neurol **32**(5): 265-274.
Postuma, R. B., A. Iranzo, M. Hu, B. Hogl, B. F. Boeve, R. Manni, W. H. Oertel, I. Arnulf, L. Ferini-Strambi, M. Puligheddu, E. Antelmi, V. Cochen De Cock, D. Arnaldi, B. Mollenhauer, A. Videnovic, K. Sonka, K. Y. Jung, D. Kunz, Y. Dauvilliers, F. Provini, S. J. Lewis, J. Buskova, M. Pavlova, A. Heidbreder, J. Y. Montplaisir, J. Santamaria, T. R. Barber, A. Stefani, E. K. St Louis, M. Terzaghi, A. Janzen, S. Leu-Semenescu, G. Plazzi, F. Nobili, F. Sixel-Doering, P. Dusek, F. Bes, P. Cortelli, K. Ehgoetz Martens, J. F. Gagnon, C. Gaig, M. Zucconi, C. Trenkwalder, Z. Gan-Or, C. Lo, M. Rolinski, P. Mahlknecht, E. Holzknecht, A. R. Boeve, L. N. Teigen, G. Toscano, G. Mayer, S. Morbelli, B. Dawson and A. Pelletier (2019). "Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study." Brain **142**(3): 744-759.

Poulin, S. P., D. Bergeron, B. C. Dickerson and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2017). "Risk Factors, Neuroanatomical Correlates, and Outcome of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease." J Alzheimers Dis **60**(2): 483-493.
Preische, O., S. A. Schultz, A. Apel, J. Kuhle, S. A. Kaeser, C. Barro, S. Graber, E. Kuder-Buletta, C. LaFougere, C. Laske, J. Voglein, J. Levin, C. L. Masters, R. Martins, P. R. Schofield, M. N. Rossor, N. R. Graff-Radford, S. Salloway, B. Ghetti, J. M. Ringman, J. M. Noble, J. Chhatwal, A. M. Goate, T. L. S. Benzinger, J. C. Morris, R. J. Bateman, G. Wang, A. M. Fagan, E. M. McDade, B. A. Gordon, M. Jucker and N. Dominantly Inherited Alzheimer (2019). "Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease." Nat Med **25**(2): 277-283.
Prusiner, S. B. (1982). "Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie." Science **216**(4542): 136-144.
Prusiner, S. B. (1998). "Prions." Proc Natl Acad Sci U S A **95**(23): 13363-13383.
Pyun, J. M., M. J. Kang, N. Ryoo, J. Suh, Y. C. Youn, Y. H. Park and S. Kim (2020). "Amyloid Metabolism and Amyloid-Targeting Blood-Based Biomarkers of Alzheimer's Disease." J Alzheimers Dis.
Rabinovici, G. D. (2015). "The translational journey of brain beta-amyloid imaging: from positron emission tomography to autopsy to clinic." JAMA Neurol **72**(3): 265-266.
Rabinovici, G. D., A. J. Furst, A. Alkalay, C. A. Racine, J. P. O'Neil, M. Janabi, S. L. Baker, N. Agarwal, S. J. Bonasera, E. C. Mormino, M. W. Weiner, M. L. Gorno-Tempini, H. J. Rosen, B. L. Miller and W. J. Jagust (2010). "Increased metabolic vulnerability in early-onset Alzheimer's disease is not related to amyloid burden." Brain **133**(Pt 2): 512-528.
Rabinovici, G. D., C. Gatsonis, C. Apgar, K. Chaudhary, I. Gareen, L. Hanna, J. Hendrix, B. E. Hillner, C. Olson, O. H. Lesman-Segev, J. Romanoff, B. A. Siegel, R. A. Whitmer and M. C. Carrillo (2019). "Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia." JAMA **321**(13): 1286-1294.
Rabinovici, G. D., W. J. Jagust, A. J. Furst, J. M. Ogar, C. A. Racine, E. C. Mormino, J. P. O'Neil, R. A. Lal, N. F. Dronkers, B. L. Miller and M. L. Gorno-Tempini (2008). "Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia." Ann Neurol **64**(4): 388-401.
Rabinovici, G. D., W. W. Seeley, E. J. Kim, M. L. Gorno-Tempini, K. Rascovsky, T. A. Pagliaro, S. C. Allison, C. Halabi, J. H. Kramer, J. K. Johnson, M. W. Weiner, M. S. Forman, J. Q. Trojanowski, S. J. Dearmond, B. L. Miller and H. J. Rosen (2007). "Distinct MRI atrophy patterns in autopsy-proven Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration." Am J Alzheimers Dis Other Demen **22**(6): 474-488.
Raghavan, N., M. N. Samtani, M. Farnum, E. Yang, G. Novak, M. Grundman, V. Narayan, A. DiBernardo and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2013). "The ADAS-Cog revisited: novel composite scales based on ADAS-Cog to improve efficiency in MCI and early AD trials." Alzheimers Dement **9**(1 Suppl): S21-31.
Rahimi, J. and G. G. Kovacs (2014). "Prevalence of mixed pathologies in the aging brain." Alzheimers Res Ther **6**(9): 82.
Raichle, M. E., A. M. MacLeod, A. Z. Snyder, W. J. Powers, D. A. Gusnard and G. L. Shulman (2001). "A default mode of brain function." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(2): 676-682.

Raj, A., A. Kuceyeski and M. Weiner (2012). "A network diffusion model of disease progression in dementia." Neuron **73**(6): 1204-1215.
Ramirez-Bermudez, J. (2012). "Alzheimer's disease: critical notes on the history of a medical concept." Arch Med Res **43**(8): 595-599.
Rascovsky, K., J. R. Hodges, D. Knopman, M. F. Mendez, J. H. Kramer, J. Neuhaus, J. C. van Swieten, H. Seelaar, E. G. Dopper, C. U. Onyike, A. E. Hillis, K. A. Josephs, B. F. Boeve, A. Kertesz, W. W. Seeley, K. P. Rankin, J. K. Johnson, M. L. Gorno-Tempini, H. Rosen, C. E. Prioleau-Latham, A. Lee, C. M. Kipps, P. Lillo, O. Piguet, J. D. Rohrer, M. N. Rossor, J. D. Warren, N. C. Fox, D. Galasko, D. P. Salmon, S. E. Black, M. Mesulam, S. Weintraub, B. C. Dickerson, J. Diehl-Schmid, F. Pasquier, V. Deramecourt, F. Lebert, Y. Pijnenburg, T. W. Chow, F. Manes, J. Grafman, S. F. Cappa, M. Freedman, M. Grossman and B. L. Miller (2011). "Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia." Brain **134**(Pt 9): 2456-2477.
Rasmussen, J., M. Jucker and L. C. Walker (2017). "Abeta seeds and prions: How close the fit?" Prion **11**(4): 215-225.
Reid, A. T. and A. C. Evans (2013). "Structural networks in Alzheimer's disease." Eur Neuropsychopharmacol **23**(1): 63-77.
Reiman, E. M., K. Chen, G. E. Alexander, R. J. Caselli, D. Bandy, D. Osborne, A. M. Saunders and J. Hardy (2004). "Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia." Proc Natl Acad Sci U S A **101**(1): 284-289.
Reiman, E. M., K. Chen, G. E. Alexander, R. J. Caselli, D. Bandy, D. Osborne, A. M. Saunders and J. Hardy (2005). "Correlations between apolipoprotein E epsilon4 gene dose and brain-imaging measurements of regional hypometabolism." Proc Natl Acad Sci U S A **102**(23): 8299-8302.
Reiman, E. M., J. B. Langbaum, P. N. Tariot, F. Lopera, R. J. Bateman, J. C. Morris, R. A. Sperling, P. S. Aisen, A. D. Roses, K. A. Welsh-Bohmer, M. C. Carrillo and S. Weninger (2016). "CAP--advancing the evaluation of preclinical Alzheimer disease treatments." Nat Rev Neurol **12**(1): 56-61.
Reimand, J., C. Groot, C. E. Teunissen, A. D. Windhorst, R. Boellaard, F. Barkhof, S. Nazarenko, W. M. van der Flier, B. N. M. van Berckel, P. Scheltens, R. Ossenkoppele and F. Bouwman (2020). "Why Is Amyloid-beta PET Requested After Performing CSF Biomarkers?" J Alzheimers Dis **73**(2): 559-569.
Reisberg, B., R. Doody, A. Stoffler, F. Schmitt, S. Ferris and H. J. Mobius (2006). "A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease." Arch Neurol **63**(1): 49-54.
Reisberg, B., R. Doody, A. Stoffler, F. Schmitt, S. Ferris, H. J. Mobius and G. Memantine Study (2003). "Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease." N Engl J Med **348**(14): 1333-1341.
Reisberg, B., S. H. Ferris, M. J. de Leon and T. Crook (1982). "The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia." Am J Psychiatry **139**(9): 1136-1139.
Reivich, M., D. Kuhl, A. Wolf, J. Greenberg, M. Phelps, T. Ido, V. Casella, J. Fowler, E. Hoffman, A. Alavi, P. Som and L. Sokoloff (1979). "The [18F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man." Circ Res **44**(1): 127-137.
Respondek, G., C. Kurz, T. Arzberger, Y. Compta, E. Englund, L. W. Ferguson, E. Gelpi, A. Giese, D. J. Irwin, W. G. Meissner, C. Nilsson, A. Pantelyat, A. Rajput, J. C. van

Swieten, C. Troakes, K. A. Josephs, A. E. Lang, B. Mollenhauer, U. Muller, J. L. Whitwell, A. Antonini, K. P. Bhatia, Y. Bordelon, J. C. Corvol, C. Colosimo, R. Dodel, M. Grossman, J. Kassubek, F. Krismer, J. Levin, S. Lorenzl, H. Morris, P. Nestor, W. H. Oertel, G. D. Rabinovici, J. B. Rowe, T. van Eimeren, G. K. Wenning, A. Boxer, L. I. Golbe, I. Litvan, M. Stamelou, G. U. Hoglinger and P. S. P. S. G. Movement Disorder Society-Endorsed (2017). "Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology?" Mov Disord **32**(7): 995-1005.
Ridha, B. H., J. Barnes, J. W. Bartlett, A. Godbolt, T. Pepple, M. N. Rossor and N. C. Fox (2006). "Tracking atrophy progression in familial Alzheimer's disease: a serial MRI study." Lancet Neurol **5**(10): 828-834.
Ritchie, K. and J. Touchon (1992). "Heterogeneity in senile dementia of the Alzheimer type: individual differences, progressive deterioration or clinical sub-types?" J Clin Epidemiol **45**(12): 1391-1398.
Riva, M., S. Caratozzolo, E. Cerea, F. Gottardi, M. Zanetti, B. Vicini Chilovi, C. Cristini, A. Padovani and L. Rozzini (2014). "Diagnosis disclosure and advance care planning in Alzheimer disease: opinions of a sample of Italian citizens." Aging Clin Exp Res **26**(4): 427-434.
Roberts, J. S., A. K. Patterson and W. R. Uhlmann (2020). "Genetic testing for neurodegenerative diseases: Ethical and health communication challenges." Neurobiol Dis **141**: 104871.
Rockwood, K., C. Wentzel, V. Hachinski, D. B. Hogan, C. MacKnight and I. McDowell (2000). "Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging." Neurology **54**(2): 447-451.
Rogalski, E., N. Johnson, S. Weintraub and M. Mesulam (2008). "Increased frequency of learning disability in patients with primary progressive aphasia and their first-degree relatives." Arch Neurol **65**(2): 244-248.
Rogalski, E., S. Weintraub and M. M. Mesulam (2013). "Are there susceptibility factors for primary progressive aphasia?" Brain Lang **127**(2): 135-138.
Rogers, S. L. and L. T. Friedhoff (1996). "The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. The Donepezil Study Group." Dementia **7**(6): 293-303.
Rogers, S. L. and L. T. Friedhoff (1998). "Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: an interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study." Eur Neuropsychopharmacol **8**(1): 67-75.
Rohrer, J. D., F. Caso, C. Mahoney, M. Henry, H. J. Rosen, G. Rabinovici, M. N. Rossor, B. Miller, J. D. Warren, N. C. Fox, G. R. Ridgway and M. L. Gorno-Tempini (2013). "Patterns of longitudinal brain atrophy in the logopenic variant of primary progressive aphasia." Brain Lang **127**(2): 121-126.
Rohrer, J. D., T. Lashley, J. M. Schott, J. E. Warren, S. Mead, A. M. Isaacs, J. Beck, J. Hardy, R. de Silva, E. Warrington, C. Troakes, S. Al-Sarraj, A. King, B. Borroni, M. J. Clarkson, S. Ourselin, J. L. Holton, N. C. Fox, T. Revesz, M. N. Rossor and J. D. Warren (2011). "Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration." Brain **134**(Pt 9): 2565-2581.
Rohrer, J. D., J. M. Nicholas, D. M. Cash, J. van Swieten, E. Dopper, L. Jiskoot, R. van Minkelen, S. A. Rombouts, M. J. Cardoso, S. Clegg, M. Espak, S. Mead, D. L. Thomas, E.

De Vita, M. Masellis, S. E. Black, M. Freedman, R. Keren, B. J. MacIntosh, E. Rogaeva, D. Tang-Wai, M. C. Tartaglia, R. Laforce, Jr., F. Tagliavini, P. Tiraboschi, V. Redaelli, S. Prioni, M. Grisoli, B. Borroni, A. Padovani, D. Galimberti, E. Scarpini, A. Arighi, G. Fumagalli, J. B. Rowe, I. Coyle-Gilchrist, C. Graff, M. Fallstrom, V. Jelic, A. K. Stahlbom, C. Andersson, H. Thonberg, L. Lilius, G. B. Frisoni, M. Pievani, M. Bocchetta, L. Benussi, R. Ghidoni, E. Finger, S. Sorbi, B. Nacmias, G. Lombardi, C. Polito, J. D. Warren, S. Ourselin, N. C. Fox, M. N. Rossor and G. Binetti (2015). "Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis." Lancet Neurol **14**(3): 253-262.
Rohrer, J. D., M. N. Rossor and J. D. Warren (2012). "Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia." Neurobiol Aging **33**(4): 744-752.
Roman, G. C., T. Erkinjuntti, A. Wallin, L. Pantoni and H. C. Chui (2002). "Subcortical ischaemic vascular dementia." Lancet Neurol **1**(7): 426-436.
Roman, G. C., T. K. Tatemichi, T. Erkinjuntti, J. L. Cummings, J. C. Masdeu, J. H. Garcia, L. Amaducci, J. M. Orgogozo, A. Brun, A. Hofman and et al. (1993). "Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop." Neurology **43**(2): 250-260.
Roos, K. L. (2003). "Lumbar puncture." Semin Neurol **23**(1): 105-114.
Rosa-Neto, P., G. Y. Hsiung, M. Masellis and C. participants (2013). "Fluid biomarkers for diagnosing dementia: rationale and the Canadian Consensus on Diagnosis and Treatment of Dementia recommendations for Canadian physicians." Alzheimers Res Ther **5**(Suppl 1): S8.
Rosler, M., R. Anand, A. Cicin-Sain, S. Gauthier, Y. Agid, P. Dal-Bianco, H. B. Stahelin, R. Hartman and M. Gharabawi (1999). "Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial." BMJ **318**(7184): 633-638.
Ruiz-Riquelme, A., H. H. C. Lau, E. Stuart, A. N. Goczi, Z. Wang, G. Schmitt-Ulms and J. C. Watts (2018). "Prion-like propagation of beta-amyloid aggregates in the absence of APP overexpression." Acta Neuropathol Commun **6**(1): 26.
Saavedra, S., D. B. Stouffer, B. Uzzi and J. Bascompte (2011). "Strong contributors to network persistence are the most vulnerable to extinction." Nature **478**(7368): 233-235.
Salloway, S., J. E. Gamez, U. Singh, C. H. Sadowsky, T. Villena, M. N. Sabbagh, T. G. Beach, R. Duara, A. S. Fleisher, K. A. Frey, Z. Walker, A. Hunjan, Y. M. Escovar, M. E. Agronin, J. Ross, A. Bozoki, M. Akinola, J. Shi, R. Vandenberghe, M. D. Ikonomovic, P. F. Sherwin, G. Farrar, A. P. L. Smith, C. J. Buckley, D. R. Thal, M. Zanette and C. Curtis (2017). "Performance of [(18)F]flutemetamol amyloid imaging against the neuritic plaque component of CERAD and the current (2012) NIA-AA recommendations for the neuropathologic diagnosis of Alzheimer's disease." Alzheimers Dement (Amst) **9**: 25-34.
Salloway, S., R. Sperling, N. C. Fox, K. Blennow, W. Klunk, M. Raskind, M. Sabbagh, L. S. Honig, A. P. Porsteinsson, S. Ferris, M. Reichert, N. Ketter, B. Nejadnik, V. Guenzler, M. Miloslavsky, D. Wang, Y. Lu, J. Lull, I. C. Tudor, E. Liu, M. Grundman, E. Yuen, R. Black, H. R. Brashear, Bapineuzumab and I. Clinical Trial (2014). "Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease." N Engl J Med **370**(4): 322-333.
Salloway, S., R. Sperling, R. Keren, A. P. Porsteinsson, C. H. van Dyck, P. N. Tariot, S. Gilman, D. Arnold, S. Abushakra, C. Hernandez, G. Crans, E. Liang, G. Quinn, M. Bairu, A. Pastrak, J. M. Cedarbaum and E. A. Investigators (2011). "A phase 2 randomized trial

of ELND005, scyllo-inositol, in mild to moderate Alzheimer disease." Neurology **77**(13): 1253-1262.
Salmon, D. P. and M. W. Bondi (2009). "Neuropsychological assessment of dementia." Annu Rev Psychol **60**: 257-282.
Salvatore, C., P. Battista and I. Castiglioni (2016). "Frontiers for the Early Diagnosis of AD by Means of MRI Brain Imaging and Support Vector Machines." Curr Alzheimer Res **13**(5): 509-533.
Sano, M., K. L. Bell, D. Galasko, J. E. Galvin, R. G. Thomas, C. H. van Dyck and P. S. Aisen (2011). "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease." Neurology **77**(6): 556-563.
Santangelo, R., E. Coppi, L. Ferrari, M. P. Bernasconi, P. Pinto, G. Passerini, G. Comi and G. Magnani (2015). "Cerebrospinal fluid biomarkers can play a pivotal role in the diagnostic work up of primary progressive aphasia." J Alzheimers Dis **43**(4): 1429-1440.
Santos-Santos, M. A., M. L. Mandelli, R. J. Binney, J. Ogar, S. M. Wilson, M. L. Henry, H. I. Hubbard, M. Meese, S. Attygalle, L. Rosenberg, M. Pakvasa, J. Q. Trojanowski, L. T. Grinberg, H. Rosen, A. L. Boxer, B. L. Miller, W. W. Seeley and M. L. Gorno-Tempini (2016). "Features of Patients With Nonfluent/Agrammatic Primary Progressive Aphasia With Underlying Progressive Supranuclear Palsy Pathology or Corticobasal Degeneration." JAMA Neurol **73**(6): 733-742.
Saper, C. B., B. H. Wainer and D. C. German (1987). "Axonal and transneuronal transport in the transmission of neurological disease: potential role in system degenerations, including Alzheimer's disease." Neuroscience **23**(2): 389-398.
Sarazin, M., C. Berr, J. De Rotrou, C. Fabrigoule, F. Pasquier, S. Legrain, B. Michel, M. Puel, M. Volteau, J. Touchon, M. Verny and B. Dubois (2007). "Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study." Neurology **69**(19): 1859-1867.
Saxena, S. and P. Caroni (2011). "Selective neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases: from stressor thresholds to degeneration." Neuron **71**(1): 35-48.
Scahill, R. I., J. M. Schott, J. M. Stevens, M. N. Rossor and N. C. Fox (2002). "Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI." Proc Natl Acad Sci U S A **99**(7): 4703-4707.
Scheltens, N. M. E., K. van der Weijden, S. M. Adriaanse, D. van Assema, P. P. Oomen, W. A. Krudop, A. A. Lammertsma, F. Barkhof, T. Koene, C. E. Teunissen, P. Scheltens, W. M. van der Flier, Y. A. L. Pijnenburg, M. Yaqub, R. Ossenkoppele and B. N. M. van Berckel (2018). "Hypometabolism of the posterior cingulate cortex is not restricted to Alzheimer's disease." Neuroimage Clin **19**: 625-632.
Scheltens, P., F. Barkhof, J. Valk, P. R. Algra, R. G. van der Hoop, J. Nauta and E. C. Wolters (1992). "White matter lesions on magnetic resonance imaging in clinically diagnosed Alzheimer's disease. Evidence for heterogeneity." Brain **115 (Pt 3)**: 735-748.
Scheltens, P., K. Blennow, M. M. Breteler, B. de Strooper, G. B. Frisoni, S. Salloway and W. M. Van der Flier (2016). "Alzheimer's disease." Lancet **388**(10043): 505-517.
Scheltens, P., D. Leys, F. Barkhof, D. Huglo, H. C. Weinstein, P. Vermersch, M. Kuiper, M. Steinling, E. C. Wolters and J. Valk (1992). "Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates." J Neurol Neurosurg Psychiatry **55**(10): 967-972.

Schindler, S. E., J. G. Bollinger, V. Ovod, K. G. Mawuenyega, Y. Li, B. A. Gordon, D. M. Holtzman, J. C. Morris, T. L. S. Benzinger, C. Xiong, A. M. Fagan and R. J. Bateman (2019). "High-precision plasma beta-amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis." Neurology **93**(17): e1647-e1659.
Schindler, S. E., C. L. Sutphen, C. Teunissen, L. M. McCue, J. C. Morris, D. M. Holtzman, S. D. Mulder, P. Scheltens, C. Xiong and A. M. Fagan (2018). "Upward drift in cerebrospinal fluid amyloid beta 42 assay values for more than 10 years." Alzheimers Dement **14**(1): 62-70.
Schneider, L. S., P. N. Tariot, K. S. Dagerman, S. M. Davis, J. K. Hsiao, M. S. Ismail, B. D. Lebowitz, C. G. Lyketsos, J. M. Ryan, T. S. Stroup, D. L. Sultzer, D. Weintraub, J. A. Lieberman and C.-A. S. Group (2006). "Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease." N Engl J Med **355**(15): 1525-1538.
Scholl, M., S. N. Lockhart, D. R. Schonhaut, J. P. O'Neil, M. Janabi, R. Ossenkoppele, S. L. Baker, J. W. Vogel, J. Faria, H. D. Schwimmer, G. D. Rabinovici and W. J. Jagust (2016). "PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain." Neuron **89**(5): 971-982.
Schoonenboom, N. S., C. Mulder, H. Vanderstichele, E. J. Van Elk, A. Kok, G. J. Van Kamp, P. Scheltens and M. A. Blankenstein (2005). "Effects of processing and storage conditions on amyloid beta (1-42) and tau concentrations in cerebrospinal fluid: implications for use in clinical practice." Clin Chem **51**(1): 189-195.
Schott, J. M. and S. J. Crutch (2019). "Posterior Cortical Atrophy." Continuum (Minneap Minn) **25**(1): 52-75.
Schwarz, A. J., P. Yu, B. B. Miller, S. Shcherbinin, J. Dickson, M. Navitsky, A. D. Joshi, M. D. Devous, Sr. and M. S. Mintun (2016). "Regional profiles of the candidate tau PET ligand 18F-AV-1451 recapitulate key features of Braak histopathological stages." Brain **139**(Pt 5): 1539-1550.
Seelaar, H., W. Kamphorst, S. M. Rosso, A. Azmani, R. Masdjedi, I. de Koning, J. A. Maat-Kievit, B. Anar, L. Donker Kaat, G. J. Breedveld, D. Dooijes, J. M. Rozemuller, I. F. Bronner, P. Rizzu and J. C. van Swieten (2008). "Distinct genetic forms of frontotemporal dementia." Neurology **71**(16): 1220-1226.
Seelaar, H., J. D. Rohrer, Y. A. Pijnenburg, N. C. Fox and J. C. van Swieten (2011). "Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review." J Neurol Neurosurg Psychiatry **82**(5): 476-486.
Seeley, W. W., R. K. Crawford, J. Zhou, B. L. Miller and M. D. Greicius (2009). "Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks." Neuron **62**(1): 42-52.
Seeley, W. W., V. Menon, A. F. Schatzberg, J. Keller, G. H. Glover, H. Kenna, A. L. Reiss and M. D. Greicius (2007). "Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control." J Neurosci **27**(9): 2349-2356.
Seitz, D. P., C. C. Chan, H. T. Newton, S. S. Gill, N. Herrmann, N. Smailagic, V. Nikolaou and B. A. Fage (2018). "Mini-Cog for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias within a primary care setting." Cochrane Database Syst Rev **2**: CD011415.
Selkoe, D. J. (2019). "Alzheimer disease and aducanumab: adjusting our approach." Nat Rev Neurol **15**(7): 365-366.
Sellami, L., S. Meilleur-Durand, A. M. Chouinard, D. Bergeron, L. Verret, S. Poulin, L. Jean, M. P. Fortin, Y. Nadeau, P. Molin, S. Caron, J. Macoir, C. Hudon, R. W. Bouchard

and R. Laforce, Jr. (2018). "The Depistage Cognitif de Quebec: A New Clinician's Tool for Early Recognition of Atypical Dementia." Dement Geriatr Cogn Disord **46**(5-6): 310-321.
Sellami, L., D. Saracino and I. Le Ber (2020). "Genetic forms of frontotemporal lobar degeneration: Current diagnostic approach and new directions in therapeutic strategies." Rev Neurol (Paris).
Seo, S. W., N. Ayakta, L. T. Grinberg, S. Villeneuve, M. Lehmann, B. Reed, C. DeCarli, B. L. Miller, H. J. Rosen, A. L. Boxer, J. P. O'Neil, L. W. Jin, W. W. Seeley, W. J. Jagust and G. D. Rabinovici (2017). "Regional correlations between [(11)C]PIB PET and post-mortem burden of amyloid-beta pathology in a diverse neuropathological cohort." Neuroimage Clin **13**: 130-137.
Serrano-Pozo, A., M. P. Frosch, E. Masliah and B. T. Hyman (2011). "Neuropathological alterations in Alzheimer disease." Cold Spring Harb Perspect Med **1**(1): a006189.
Seshadri, S., A. L. Fitzpatrick, M. A. Ikram, A. L. DeStefano, V. Gudnason, M. Boada, J. C. Bis, A. V. Smith, M. M. Carassquillo, J. C. Lambert, D. Harold, E. M. Schrijvers, R. Ramirez-Lorca, S. Debette, W. T. Longstreth, Jr., A. C. Janssens, V. S. Pankratz, J. F. Dartigues, P. Hollingworth, T. Aspelund, I. Hernandez, A. Beiser, L. H. Kuller, P. J. Koudstaal, D. W. Dickson, C. Tzourio, R. Abraham, C. Antunez, Y. Du, J. I. Rotter, Y. S. Aulchenko, T. B. Harris, R. C. Petersen, C. Berr, M. J. Owen, J. Lopez-Arrieta, B. N. Varadarajan, J. T. Becker, F. Rivadeneira, M. A. Nalls, N. R. Graff-Radford, D. Campion, S. Auerbach, K. Rice, A. Hofman, P. V. Jonsson, H. Schmidt, M. Lathrop, T. H. Mosley, R. Au, B. M. Psaty, A. G. Uitterlinden, L. A. Farrer, T. Lumley, A. Ruiz, J. Williams, P. Amouyel, S. G. Younkin, P. A. Wolf, L. J. Launer, O. L. Lopez, C. M. van Duijn, M. M. Breteler, C. Consortium, G. Consortium and E. Consortium (2010). "Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease." JAMA **303**(18): 1832-1840.
Seubert, P., C. Vigo-Pelfrey, F. Esch, M. Lee, H. Dovey, D. Davis, S. Sinha, M. Schlossmacher, J. Whaley, C. Swindlehurst and et al. (1992). "Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta-peptide from biological fluids." Nature **359**(6393): 325-327.
Sha, S. J., P. M. Ghosh, S. E. Lee, C. Corbetta-Rastelli, W. J. Jagust, J. Kornak, K. P. Rankin, L. T. Grinberg, H. V. Vinters, M. F. Mendez, D. W. Dickson, W. W. Seeley, M. Gorno-Tempini, J. Kramer, B. L. Miller, A. L. Boxer and G. D. Rabinovici (2015). "Predicting amyloid status in corticobasal syndrome using modified clinical criteria, magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose positron emission tomography." Alzheimers Res Ther **7**(1): 8.
Shaywitz, S. E. (1998). "Dyslexia." N Engl J Med **338**(5): 307-312.
Shea, Y. F., W. Barker, M. T. Greig-Gusto, D. A. Loewenstein, S. T. DeKosky and R. Duara (2018). "Utility of Amyloid PET Scans in the Evaluation of Patients Presenting with Diverse Cognitive Complaints." J Alzheimers Dis **66**(4): 1599-1608.
Shelley, B. P., J. R. Hodges, C. M. Kipps, J. H. Xuereb and T. H. Bak (2009). "Is the pathology of corticobasal syndrome predictable in life?" Mov Disord **24**(11): 1593-1599.
Shi, J., C. L. Shaw, D. Du Plessis, A. M. Richardson, K. L. Bailey, C. Julien, C. Stopford, J. Thompson, A. Varma, D. Craufurd, J. Tian, S. Pickering-Brown, D. Neary, J. S. Snowden and D. M. Mann (2005). "Histopathological changes underlying frontotemporal lobar degeneration with clinicopathological correlation." Acta Neuropathol **110**(5): 501-512.

Shimizu, S., H. Hanyu, H. Kanetaka, T. Iwamoto, K. Koizumi and K. Abe (2005). "Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using brain SPECT." Dement Geriatr Cogn Disord **20**(1): 25-30.
Sibson, N. R., A. Dhankhar, G. F. Mason, D. L. Rothman, K. L. Behar and R. G. Shulman (1998). "Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity." Proc Natl Acad Sci U S A **95**(1): 316-321.
Silverman, D. H., G. W. Small, C. Y. Chang, C. S. Lu, M. A. Kung De Aburto, W. Chen, J. Czernin, S. I. Rapoport, P. Pietrini, G. E. Alexander, M. B. Schapiro, W. J. Jagust, J. M. Hoffman, K. A. Welsh-Bohmer, A. Alavi, C. M. Clark, E. Salmon, M. J. de Leon, R. Mielke, J. L. Cummings, A. P. Kowell, S. S. Gambhir, C. K. Hoh and M. E. Phelps (2001). "Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome." JAMA **286**(17): 2120-2127.
Simonsen, A. H., S. K. Herukka, N. Andreasen, I. Baldeiras, M. Bjerke, K. Blennow, S. Engelborghs, G. B. Frisoni, T. Gabryelewicz, S. Galluzzi, R. Handels, M. G. Kramberger, A. Kulczynska, J. L. Molinuevo, B. Mroczko, A. Nordberg, C. R. Oliveira, M. Otto, J. O. Rinne, U. Rot, E. Saka, H. Soininen, H. Struyfs, S. Suardi, P. J. Visser, B. Winblad, H. Zetterberg and G. Waldemar (2017). "Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia." Alzheimers Dement **13**(3): 274-284.
Sink, K. M., M. A. Espeland, C. M. Castro, T. Church, R. Cohen, J. A. Dodson, J. Guralnik, H. C. Hendrie, J. Jennings, J. Katula, O. L. Lopez, M. M. McDermott, M. Pahor, K. F. Reid, J. Rushing, J. Verghese, S. Rapp, J. D. Williamson and L. S. Investigators (2015). "Effect of a 24-Month Physical Activity Intervention vs Health Education on Cognitive Outcomes in Sedentary Older Adults: The LIFE Randomized Trial." JAMA **314**(8): 781-790.
Sirkis, D. W., E. G. Geier, L. W. Bonham, C. M. Karch and J. S. Yokoyama (2019). "Recent advances in the genetics of frontotemporal dementia." Curr Genet Med Rep **7**(1): 41-52.
Snowdon, D. A., L. H. Greiner, J. A. Mortimer, K. P. Riley, P. A. Greiner and W. R. Markesbery (1997). "Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study." JAMA **277**(10): 813-817.
Sojkova, J., I. Driscoll, D. Iacono, Y. Zhou, K. E. Codispoti, M. A. Kraut, L. Ferrucci, O. Pletnikova, C. A. Mathis, W. E. Klunk, R. J. O'Brien, D. F. Wong, J. C. Troncoso and S. M. Resnick (2011). "In vivo fibrillar beta-amyloid detected using [11C]PiB positron emission tomography and neuropathologic assessment in older adults." Arch Neurol **68**(2): 232-240.
Sokoloff, L., M. Reivich, C. Kennedy, M. H. Des Rosiers, C. S. Patlak, K. D. Pettigrew, O. Sakurada and M. Shinohara (1977). "The [14C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat." J Neurochem **28**(5): 897-916.
Sorensen, L., C. Igel, A. Pai, I. Balas, C. Anker, M. Lillholm, M. Nielsen, I. Alzheimer's Disease Neuroimaging, B. the Australian Imaging and a. Lifestyle flagship study of (2017). "Differential diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using structural MRI cortical thickness, hippocampal shape, hippocampal texture, and volumetry." Neuroimage Clin **13**: 470-482.
Spallazzi, M., F. Barocco, G. Michelini, N. Morelli, M. Scarlattei, G. Baldari, L. Ruffini and P. Caffarra (2019). "The Incremental Diagnostic Value of [18F]Florbetaben PET and

the Pivotal Role of the Neuropsychological Assessment in Clinical Practice." J Alzheimers Dis **67**(4): 1235-1244.
Sperling, R. A., P. S. Aisen, L. A. Beckett, D. A. Bennett, S. Craft, A. M. Fagan, T. Iwatsubo, C. R. Jack, Jr., J. Kaye, T. J. Montine, D. C. Park, E. M. Reiman, C. C. Rowe, E. Siemers, Y. Stern, K. Yaffe, M. C. Carrillo, B. Thies, M. Morrison-Bogorad, M. V. Wagster and C. H. Phelps (2011). "Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." Alzheimers Dement **7**(3): 280-292.
Sperling, R. A., C. R. Jack, Jr. and P. S. Aisen (2011). "Testing the right target and right drug at the right stage." Sci Transl Med **3**(111): 111cm133.
Spillantini, M. G., M. L. Schmidt, V. M. Lee, J. Q. Trojanowski, R. Jakes and M. Goedert (1997). "Alpha-synuclein in Lewy bodies." Nature **388**(6645): 839-840.
Spinelli, E. G., M. L. Mandelli, Z. A. Miller, M. A. Santos-Santos, S. M. Wilson, F. Agosta, L. T. Grinberg, E. J. Huang, J. Q. Trojanowski, M. Meyer, M. L. Henry, G. Comi, G. Rabinovici, H. J. Rosen, M. Filippi, B. L. Miller, W. W. Seeley and M. L. Gorno-Tempini (2017). "Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants." Ann Neurol.
Spinelli, E. G., M. L. Mandelli, Z. A. Miller, M. A. Santos-Santos, S. M. Wilson, F. Agosta, L. T. Grinberg, E. J. Huang, J. Q. Trojanowski, M. Meyer, M. L. Henry, G. Comi, G. Rabinovici, H. J. Rosen, M. Filippi, B. L. Miller, W. W. Seeley and M. L. Gorno-Tempini (2017). "Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants." Ann Neurol **81**(3): 430-443.
Starkstein, S. E., R. Migliorelli, A. Teson, L. Sabe, S. Vazquez, M. Turjanski, R. G. Robinson and R. Leiguarda (1994). "Specificity of changes in cerebral blood flow in patients with frontal lobe dementia." J Neurol Neurosurg Psychiatry **57**(7): 790-796.
Steele, J. C., J. C. Richardson and J. Olszewski (1964). "Progressive Supranuclear Palsy. A Heterogeneous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum with Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia." Arch Neurol **10**: 333-359.
Stern, R. A., C. H. Adler, K. Chen, M. Navitsky, J. Luo, D. W. Dodick, M. L. Alosco, Y. Tripodis, D. D. Goradia, B. Martin, D. Mastroeni, N. G. Fritts, J. Jarnagin, M. D. Devous, Sr., M. A. Mintun, M. J. Pontecorvo, M. E. Shenton and E. M. Reiman (2019). "Tau Positron-Emission Tomography in Former National Football League Players." N Engl J Med **380**(18): 1716-1725.
Strozyk, D., K. Blennow, L. R. White and L. J. Launer (2003). "CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study." Neurology **60**(4): 652-656.
Sudhof, T. C. and J. Rizo (2011). "Synaptic vesicle exocytosis." Cold Spring Harb Perspect Biol **3**(12).
Sunderland, T., G. Linker, N. Mirza, K. T. Putnam, D. L. Friedman, L. H. Kimmel, J. Bergeson, G. J. Manetti, M. Zimmermann, B. Tang, J. J. Bartko and R. M. Cohen (2003). "Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease." JAMA **289**(16): 2094-2103.

Tadayon, E., A. Pascual-Leone, D. Press, E. Santarnecchi and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2020). "Choroid plexus volume is associated with levels of CSF proteins: relevance for Alzheimer's and Parkinson's disease." Neurobiol Aging **89**: 108-117.
Tang-Wai, D. F., N. R. Graff-Radford, B. F. Boeve, D. W. Dickson, J. E. Parisi, R. Crook, R. J. Caselli, D. S. Knopman and R. C. Petersen (2004). "Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy." Neurology **63**(7): 1168-1174.
Tanzi, R. E. (2012). "The genetics of Alzheimer disease." Cold Spring Harb Perspect Med **2**(10).
Tapiola, T., I. Alafuzoff, S. K. Herukka, L. Parkkinen, P. Hartikainen, H. Soininen and T. Pirttila (2009). "Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain." Arch Neurol **66**(3): 382-389.
Tariot, P. N., M. R. Farlow, G. T. Grossberg, S. M. Graham, S. McDonald, I. Gergel and G. Memantine Study (2004). "Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial." JAMA **291**(3): 317-324.
Tariot, P. N., F. Lopera, J. B. Langbaum, R. G. Thomas, S. Hendrix, L. S. Schneider, S. Rios-Romenets, M. Giraldo, N. Acosta, C. Tobon, C. Ramos, A. Espinosa, W. Cho, M. Ward, D. Clayton, M. Friesenhahn, H. Mackey, L. Honigberg, S. Sanabria Bohorquez, K. Chen, T. Walsh, C. Langlois, E. M. Reiman and I. Alzheimer's Prevention (2018). "The Alzheimer's Prevention Initiative Autosomal-Dominant Alzheimer's Disease Trial: A study of crenezumab versus placebo in preclinical PSEN1 E280A mutation carriers to evaluate efficacy and safety in the treatment of autosomal-dominant Alzheimer's disease, including a placebo-treated noncarrier cohort." Alzheimers Dement (N Y) **4**: 150-160.
Tariot, P. N., P. R. Solomon, J. C. Morris, P. Kershaw, S. Lilienfeld and C. Ding (2000). "A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group." Neurology **54**(12): 2269-2276.
Teipel, S., M. J. Grothe and I. Alzheimer s Disease Neuroimaging (2016). "Does posterior cingulate hypometabolism result from disconnection or local pathology across preclinical and clinical stages of Alzheimer's disease?" Eur J Nucl Med Mol Imaging **43**(3): 526-536.
Teunissen, C. E., N. Elias, M. J. Koel-Simmelink, S. Durieux-Lu, A. Malekzadeh, T. V. Pham, S. R. Piersma, T. Beccari, L. H. Meeter, E. G. Dopper, J. C. van Swieten, C. R. Jimenez and Y. A. Pijnenburg (2016). "Novel diagnostic cerebrospinal fluid biomarkers for pathologic subtypes of frontotemporal dementia identified by proteomics." Alzheimers Dement (Amst) **2**: 86-94.
Teunissen, C. E., M. Otto, S. Engelborghs, S. K. Herukka, S. Lehmann, P. Lewczuk, A. Lleo, A. Perret-Liaudet, H. Tumani, M. R. Turner, M. M. Verbeek, J. Wiltfang, H. Zetterberg, L. Parnetti and K. Blennow (2018). "White paper by the Society for CSF Analysis and Clinical Neurochemistry: Overcoming barriers in biomarker development and clinical translation." Alzheimers Res Ther **10**(1): 30.
Teunissen, C. E. and L. Parnetti (2016). "New CSF biomarkers on the block." EMBO Mol Med **8**(10): 1118-1119.
Teunissen, C. E., A. Petzold, J. L. Bennett, F. S. Berven, L. Brundin, M. Comabella, D. Franciotta, J. L. Frederiksen, J. O. Fleming, R. Furlan, R. Q. Hintzen, S. G. Hughes, M. H. Johnson, E. Krasulova, J. Kuhle, M. C. Magnone, C. Rajda, K. Rejdak, H. K. Schmidt, V. van Pesch, E. Waubant, C. Wolf, G. Giovannoni, B. Hemmer, H. Tumani and F.

Deisenhammer (2009). "A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking." Neurology **73**(22): 1914-1922.
Thal, D. R., W. S. Griffin, R. A. de Vos and E. Ghebremedhin (2008). "Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease." Acta Neuropathol **115**(6): 599-609.
Thal, D. R., U. Rub, M. Orantes and H. Braak (2002). "Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD." Neurology **58**(12): 1791-1800.
Thijssen, E. H., R. La Joie, A. Wolf, A. Strom, P. Wang, L. Iaccarino, V. Bourakova, Y. Cobigo, H. Heuer, S. Spina, L. VandeVrede, X. Chai, N. K. Proctor, D. C. Airey, S. Shcherbinin, C. Duggan Evans, J. R. Sims, H. Zetterberg, K. Blennow, A. M. Karydas, C. E. Teunissen, J. H. Kramer, L. T. Grinberg, W. W. Seeley, H. Rosen, B. F. Boeve, B. L. Miller, G. D. Rabinovici, J. L. Dage, J. C. Rojas, A. L. Boxer, R. Advancing and i. Treatment for Frontotemporal Lobar Degeneration (2020). "Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration." Nat Med **26**(3): 387-397.
Tijms, B. M., E. A. J. Willemse, M. D. Zwan, S. D. Mulder, P. J. Visser, B. N. M. van Berckel, W. M. van der Flier, P. Scheltens and C. E. Teunissen (2018). "Unbiased Approach to Counteract Upward Drift in Cerebrospinal Fluid Amyloid-beta 1-42 Analysis Results." Clin Chem **64**(3): 576-585.
Tijms, B. M., A. M. Wink, W. de Haan, W. M. van der Flier, C. J. Stam, P. Scheltens and F. Barkhof (2013). "Alzheimer's disease: connecting findings from graph theoretical studies of brain networks." Neurobiol Aging **34**(8): 2023-2036.
Todman, D. (2009). "Arnold Pick (1851-1924)." J Neurol **256**(3): 504-505.
Tombaugh, T. N. and N. J. McIntyre (1992). "The mini-mental state examination: a comprehensive review." J Am Geriatr Soc **40**(9): 922-935.
Trivino-Ibanez, E. M., R. Sanchez-Vano, P. Sopena-Novales, J. C. Romero-Fabrega, A. Rodriguez-Fernandez, C. Carnero Pardo, M. D. Martinez Lozano and M. Gomez-Rio (2019). "Impact of amyloid-PET in daily clinical management of patients with cognitive impairment fulfilling appropriate use criteria." Medicine (Baltimore) **98**(29): e16509.
Tsai, R. M., A. Bejanin, O. Lesman-Segev, R. LaJoie, A. Visani, V. Bourakova, J. P. O'Neil, M. Janabi, S. Baker, S. E. Lee, D. C. Perry, L. Bajorek, A. Karydas, S. Spina, L. T. Grinberg, W. W. Seeley, E. M. Ramos, G. Coppola, M. L. Gorno-Tempini, B. L. Miller, H. J. Rosen, W. Jagust, A. L. Boxer and G. D. Rabinovici (2019). "(18)F-flortaucipir (AV-1451) tau PET in frontotemporal dementia syndromes." Alzheimers Res Ther **11**(1): 13.
Tsai, R. M., Z. Miller, M. Koestler, J. C. Rojas, P. A. Ljubenkov, H. J. Rosen, G. D. Rabinovici, A. M. Fagan, Y. Cobigo, J. A. Brown, J. I. Jung, E. Hare, D. S. Geldmacher, M. Natelson-Love, E. C. McKinley, P. N. Luong, E. L. Chuu, R. Powers, P. Mumford, A. Wolf, P. Wang, M. Shamloo, B. L. Miller, E. D. Roberson and A. L. Boxer (2019). "Reactions to Multiple Ascending Doses of the Microtubule Stabilizer TPI-287 in Patients With Alzheimer Disease, Progressive Supranuclear Palsy, and Corticobasal Syndrome: A Randomized Clinical Trial." JAMA Neurol.
Tsoi, K. K., J. Y. Chan, H. W. Hirai, S. Y. Wong and T. C. Kwok (2015). "Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis." JAMA Intern Med **175**(9): 1450-1458.
Tuokko, H., L. E. Griffith, M. Simard and V. Taler (2017). "Cognitive measures in the Canadian Longitudinal Study on Aging." Clin Neuropsychol **31**(1): 233-250.

Turner, R. S., L. C. Kenyon, J. Q. Trojanowski, N. Gonatas and M. Grossman (1996). "Clinical, neuroimaging, and pathologic features of progressive nonfluent aphasia." Ann Neurol **39**(2): 166-173.
Turner, R. S., R. G. Thomas, S. Craft, C. H. van Dyck, J. Mintzer, B. A. Reynolds, J. B. Brewer, R. A. Rissman, R. Raman, P. S. Aisen and S. Alzheimer's Disease Cooperative (2015). "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease." Neurology **85**(16): 1383-1391.
Ueda, K., H. Fukushima, E. Masliah, Y. Xia, A. Iwai, M. Yoshimoto, D. A. Otero, J. Kondo, Y. Ihara and T. Saitoh (1993). "Molecular cloning of cDNA encoding an unrecognized component of amyloid in Alzheimer disease." Proc Natl Acad Sci U S A **90**(23): 11282-11286.
Utianski, R. L., H. Botha, P. R. Martin, C. G. Schwarz, J. R. Duffy, H. M. Clark, M. M. Machulda, A. M. Butts, V. J. Lowe, C. R. Jack, Jr., M. L. Senjem, A. J. Spychalla, J. L. Whitwell and K. A. Josephs (2019). "Clinical and neuroimaging characteristics of clinically unclassifiable primary progressive aphasia." Brain Lang **197**: 104676.
van der Flier, W. M., Y. A. Pijnenburg, N. C. Fox and P. Scheltens (2011). "Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE varepsilon4 allele." Lancet Neurol **10**(3): 280-288.
van Maurik, I. S., M. D. Zwan, B. M. Tijms, F. H. Bouwman, C. E. Teunissen, P. Scheltens, M. P. Wattjes, F. Barkhof, J. Berkhof, W. M. van der Flier and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2017). "Interpreting Biomarker Results in Individual Patients With Mild Cognitive Impairment in the Alzheimer's Biomarkers in Daily Practice (ABIDE) Project." JAMA Neurol **74**(12): 1481-1491.
Van Nostrand, W. E., S. L. Wagner, W. R. Shankle, J. S. Farrow, M. Dick, J. M. Rozemuller, M. A. Kuiper, E. C. Wolters, J. Zimmerman, C. W. Cotman and et al. (1992). "Decreased levels of soluble amyloid beta-protein precursor in cerebrospinal fluid of live Alzheimer disease patients." Proc Natl Acad Sci U S A **89**(7): 2551-2555.
van Straaten, E. C., P. Scheltens and F. Barkhof (2004). "MRI and CT in the diagnosis of vascular dementia." J Neurol Sci **226**(1-2): 9-12.
van Veluw, S. J., A. Charidimou, A. J. van der Kouwe, A. Lauer, Y. D. Reijmer, I. Costantino, M. E. Gurol, G. J. Biessels, M. P. Frosch, A. Viswanathan and S. M. Greenberg (2016). "Microbleed and microinfarct detection in amyloid angiopathy: a high-resolution MRI-histopathology study." Brain **139**(Pt 12): 3151-3162.
Vandenberghe, R., K. Van Laere, A. Ivanoiu, E. Salmon, C. Bastin, E. Triau, S. Hasselbalch, I. Law, A. Andersen, A. Korner, L. Minthon, G. Garraux, N. Nelissen, G. Bormans, C. Buckley, R. Owenius, L. Thurfjell, G. Farrar and D. J. Brooks (2010). "18F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial." Ann Neurol **68**(3): 319-329.
Vemuri, P. and D. S. Knopman (2016). "The role of cerebrovascular disease when there is concomitant Alzheimer disease." Biochim Biophys Acta **1862**(5): 952-956.
Vemuri, P., T. G. Lesnick, S. A. Przybelski, D. S. Knopman, V. J. Lowe, J. Graff-Radford, R. O. Roberts, M. M. Mielke, M. M. Machulda, R. C. Petersen and C. R. Jack, Jr. (2017). "Age, vascular health, and Alzheimer disease biomarkers in an elderly sample." Ann Neurol **82**(5): 706-718.
Vermunt, L., G. Muniz-Terrera, L. Ter Meulen, C. Veal, K. Blennow, A. Campbell, I. Carrie, J. Delrieu, K. Fauria, G. Huesa Rodriguez, S. Ingala, N. Jenkins, J. L. Molinuevo,

P. J. Ousset, D. Porteous, N. D. Prins, A. Solomon, B. D. Tom, H. Zetterberg, M. Zwan, C. W. Ritchie, P. Scheltens, G. Luscan, A. J. Brookes, P. J. Visser and I.-E. collaborators (2020). "Prescreening for European Prevention of Alzheimer Dementia (EPAD) trial-ready cohort: impact of AD risk factors and recruitment settings." Alzheimers Res Ther **12**(1): 8.
Vernooij, M. W., B. Jasperse, R. Steketee, M. Koek, H. Vrooman, M. A. Ikram, J. Papma, A. van der Lugt, M. Smits and W. J. Niessen (2018). "Automatic normative quantification of brain tissue volume to support the diagnosis of dementia: A clinical evaluation of diagnostic accuracy." Neuroimage Clin **20**: 374-379.
Verwey, N. A., W. M. van der Flier, K. Blennow, C. Clark, S. Sokolow, P. P. De Deyn, D. Galasko, H. Hampel, T. Hartmann, E. Kapaki, L. Lannfelt, P. D. Mehta, L. Parnetti, A. Petzold, T. Pirttila, L. Saleh, A. Skinningsrud, J. C. Swieten, M. M. Verbeek, J. Wiltfang, S. Younkin, P. Scheltens and M. A. Blankenstein (2009). "A worldwide multicentre comparison of assays for cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease." Ann Clin Biochem **46**(Pt 3): 235-240.
Vigen, C. L., W. J. Mack, R. S. Keefe, M. Sano, D. L. Sultzer, T. S. Stroup, K. S. Dagerman, J. K. Hsiao, B. D. Lebowitz, C. G. Lyketsos, P. N. Tariot, L. Zheng and L. S. Schneider (2011). "Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD." Am J Psychiatry **168**(8): 831-839.
Vigo-Pelfrey, C., P. Seubert, R. Barbour, C. Blomquist, M. Lee, D. Lee, F. Coria, L. Chang, B. Miller, I. Lieberburg and et al. (1995). "Elevation of microtubule-associated protein tau in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease." Neurology **45**(4): 788-793.
Vijverberg, E. G., A. Dols, W. A. Krudop, A. Peters, C. J. Kerssens, B. N. van Berckel, M. P. Wattjes, F. Barkhof, F. Gossink, N. D. Prins, M. L. Stek, P. Scheltens and Y. A. Pijnenburg (2016). "Diagnostic Accuracy of the Frontotemporal Dementia Consensus Criteria in the Late-Onset Frontal Lobe Syndrome." Dement Geriatr Cogn Disord **41**(3-4): 210-219.
Villemagne, V. L., S. Burnham, P. Bourgeat, B. Brown, K. A. Ellis, O. Salvado, C. Szoeke, S. L. Macaulay, R. Martins, P. Maruff, D. Ames, C. C. Rowe, C. L. Masters, B. Australian Imaging and G. Lifestyle Research (2013). "Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study." Lancet Neurol **12**(4): 357-367.
Villemagne, V. L., M. T. Fodero-Tavoletti, C. L. Masters and C. C. Rowe (2015). "Tau imaging: early progress and future directions." Lancet Neurol **14**(1): 114-124.
Villemagne, V. L., C. C. Rowe, K. J. Barnham, R. Cherny, M. Woodward, S. Bozinosvski, O. Salvado, P. Bourgeat, K. Perez, C. Fowler, A. Rembach, P. Maruff, C. Ritchie, R. Tanzi and C. L. Masters (2017). "A randomized, exploratory molecular imaging study targeting amyloid beta with a novel 8-OH quinoline in Alzheimer's disease: The PBT2-204 IMAGINE study." Alzheimers Dement (N Y) **3**(4): 622-635.
Villeneuve, S., J. W. Vogel, J. Gonneaud, A. Pichet Binette, P. Rosa-Neto, S. Gauthier, R. J. Bateman, A. M. Fagan, J. C. Morris, T. L. S. Benzinger, S. C. Johnson, J. C. S. Breitner, J. Poirier and G. Presymptomatic Evaluation of Novel or Experimental Treatments for Alzheimer Disease Research (2018). "Proximity to Parental Symptom Onset and Amyloid-beta Burden in Sporadic Alzheimer Disease." JAMA Neurol **75**(5): 608-619.
Vishal, S., A. Sourabh and S. Harkirat (2011). "Alois Alzheimer (1864-1915) and the Alzheimer syndrome." J Med Biogr **19**(1): 32-33.

Volkmer, A., A. Spector, J. D. Warren and S. Beeke (2019). "Speech and language therapy for primary progressive aphasia across the UK: A survey of current practice." Int J Lang Commun Disord **54**(6): 914-926.
Waldvogel, D., P. van Gelderen, W. Muellbacher, U. Ziemann, I. Immisch and M. Hallett (2000). "The relative metabolic demand of inhibition and excitation." Nature **406**(6799): 995-998.
Walsh, D. M., I. Klyubin, J. V. Fadeeva, W. K. Cullen, R. Anwyl, M. S. Wolfe, M. J. Rowan and D. J. Selkoe (2002). "Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo." Nature **416**(6880): 535-539.
Warren, J. D., P. D. Fletcher and H. L. Golden (2012). "The paradox of syndromic diversity in Alzheimer disease." Nat Rev Neurol **8**(8): 451-464.
Warren, J. D., J. D. Rohrer, J. M. Schott, N. C. Fox, J. Hardy and M. N. Rossor (2013). "Molecular nexopathies: a new paradigm of neurodegenerative disease." Trends Neurosci **36**(10): 561-569.
Wei, G., M. Irish, J. R. Hodges, O. Piguet and F. Kumfor (2020). "Disease-specific profiles of apathy in Alzheimer's disease and behavioural-variant frontotemporal dementia differ across the disease course." J Neurol **267**(4): 1086-1096.
Weimer, D. L. and M. A. Sager (2009). "Early identification and treatment of Alzheimer's disease: social and fiscal outcomes." Alzheimers Dement **5**(3): 215-226.
Welge, V., O. Fiege, P. Lewczuk, B. Mollenhauer, H. Esselmann, H. W. Klafki, S. Wolf, C. Trenkwalder, M. Otto, J. Kornhuber, J. Wiltfang and M. Bibl (2009). "Combined CSF tau, p-tau181 and amyloid-beta 38/40/42 for diagnosing Alzheimer's disease." J Neural Transm (Vienna) **116**(2): 203-212.
Weninger, S., M. C. Carrillo, B. Dunn, P. S. Aisen, R. J. Bateman, J. D. Kotz, J. B. Langbaum, S. L. Mills, E. M. Reiman, R. Sperling, A. M. Santacruz, P. N. Tariot and K. A. Welsh-Bohmer (2016). "Collaboration for Alzheimer's Prevention: Principles to guide data and sample sharing in preclinical Alzheimer's disease trials." Alzheimers Dement **12**(5): 631-632.
Wessels, A. M., P. N. Tariot, J. A. Zimmer, K. J. Selzler, S. M. Bragg, S. W. Andersen, J. Landry, J. H. Krull, A. M. Downing, B. A. Willis, S. Shcherbinin, J. Mullen, P. Barker, J. Schumi, C. Shering, B. R. Matthews, R. A. Stern, B. Vellas, S. Cohen, E. MacSweeney, M. Boada and J. R. Sims (2019). "Efficacy and Safety of Lanabecestat for Treatment of Early and Mild Alzheimer Disease: The AMARANTH and DAYBREAK-ALZ Randomized Clinical Trials." JAMA Neurol.
Whitwell, J. L., D. W. Dickson, M. E. Murray, S. D. Weigand, N. Tosakulwong, M. L. Senjem, D. S. Knopman, B. F. Boeve, J. E. Parisi, R. C. Petersen, C. R. Jack, Jr. and K. A. Josephs (2012). "Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study." Lancet Neurol **11**(10): 868-877.
Whitwell, J. L., J. R. Duffy, E. A. Strand, M. M. Machulda, M. L. Senjem, C. G. Schwarz, R. Reid, M. C. Baker, R. B. Perkerson, V. J. Lowe, R. Rademakers, C. R. Jack, Jr. and K. A. Josephs (2015). "Clinical and neuroimaging biomarkers of amyloid-negative logopenic primary progressive aphasia." Brain Lang **142**: 45-53.
Whitwell, J. L., C. R. Jack, Jr., B. F. Boeve, J. E. Parisi, J. E. Ahlskog, D. A. Drubach, M. L. Senjem, D. S. Knopman, R. C. Petersen, D. W. Dickson and K. A. Josephs (2010). "Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome." Neurology **75**(21): 1879-1887.

Whitwell, J. L., C. R. Jack, Jr., K. Kantarci, S. D. Weigand, B. F. Boeve, D. S. Knopman, D. A. Drubach, D. F. Tang-Wai, R. C. Petersen and K. A. Josephs (2007). "Imaging correlates of posterior cortical atrophy." Neurobiol Aging **28**(7): 1051-1061.
Whitwell, J. L., C. R. Jack, Jr., S. A. Przybelski, J. E. Parisi, M. L. Senjem, B. F. Boeve, D. S. Knopman, R. C. Petersen, D. W. Dickson and K. A. Josephs (2011). "Temporoparietal atrophy: a marker of AD pathology independent of clinical diagnosis." Neurobiol Aging **32**(9): 1531-1541.
Whitwell, J. L., S. D. Weigand, M. M. Shiung, B. F. Boeve, T. J. Ferman, G. E. Smith, D. S. Knopman, R. C. Petersen, E. E. Benarroch, K. A. Josephs and C. R. Jack, Jr. (2007). "Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease." Brain **130**(Pt 3): 708-719.
Williams, D. R., J. L. Holton, C. Strand, A. Pittman, R. de Silva, A. J. Lees and T. Revesz (2007). "Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome." Brain **130**(Pt 6): 1566-1576.
Williams, D. R. and A. J. Lees (2009). "Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges." Lancet Neurol **8**(3): 270-279.
Winblad, B., N. Andreasen, L. Minthon, A. Floesser, G. Imbert, T. Dumortier, R. P. Maguire, K. Blennow, J. Lundmark, M. Staufenbiel, J. M. Orgogozo and A. Graf (2012). "Safety, tolerability, and antibody response of active Abeta immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study." Lancet Neurol **11**(7): 597-604.
Wingo, T. S., J. J. Lah, A. I. Levey and D. J. Cutler (2012). "Autosomal recessive causes likely in early-onset Alzheimer disease." Arch Neurol **69**(1): 59-64.
Wolfe, N., R. Linn, V. L. Babikian, J. E. Knoefel and M. L. Albert (1990). "Frontal systems impairment following multiple lacunar infarcts." Arch Neurol **47**(2): 129-132.
Wong, S., J. Strudwick, E. Devenney, J. R. Hodges, O. Piguet and F. Kumfor (2019). "Frontal variant of Alzheimer's disease masquerading as behavioural-variant frontotemporal dementia: a case study comparison." Neurocase **25**(1-2): 48-58.
Xie, T., P. Warnke, U. J. Kang and R. de la Fuente-Fernandez (2012). "Role of DaTSCAN and clinical diagnosis in Parkinson disease." Neurology **79**(16): 1744; author reply 1744.
Zalewski, N., H. Botha, J. L. Whitwell, V. Lowe, D. W. Dickson and K. A. Josephs (2014). "FDG-PET in pathologically confirmed spontaneous 4R-tauopathy variants." J Neurol **261**(4): 710-716.
Zetterberg, H., J. D. Rohrer and J. M. Schott (2017). "Cerebrospinal fluid in the dementias." Handb Clin Neurol **146**: 85-97.
Zhang, Y., N. Schuff, G. H. Jahng, W. Bayne, S. Mori, L. Schad, S. Mueller, A. T. Du, J. H. Kramer, K. Yaffe, H. Chui, W. J. Jagust, B. L. Miller and M. W. Weiner (2007). "Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease." Neurology **68**(1): 13-19.
Zhou, J., E. D. Gennatas, J. H. Kramer, B. L. Miller and W. W. Seeley (2012). "Predicting regional neurodegeneration from the healthy brain functional connectome." Neuron **73**(6): 1216-1227.
Zhou, J., M. D. Greicius, E. D. Gennatas, M. E. Growdon, J. Y. Jang, G. D. Rabinovici, J. H. Kramer, M. Weiner, B. L. Miller and W. W. Seeley (2010). "Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease." Brain **133**(Pt 5): 1352-1367.

Zwan, M., A. van Harten, R. Ossenkoppele, F. Bouwman, C. Teunissen, S. Adriaanse, A. Lammertsma, P. Scheltens, B. van Berckel and W. van der Flier (2014). "Concordance between cerebrospinal fluid biomarkers and [11C]PIB PET in a memory clinic cohort." J Alzheimers Dis **41**(3): 801-807.
Zwan, M. D., F. H. Bouwman, E. Konijnenberg, W. M. van der Flier, A. A. Lammertsma, F. R. Verhey, P. Aalten, B. N. van Berckel and P. Scheltens (2017). "Diagnostic impact of [(18)F]flutemetamol PET in early-onset dementia." Alzheimers Res Ther **9**(1): 2.

ANNEXES DE LA THÈSE

Supplementary Table 1. Participating centers

Center	Country	n	N published	Reference(s)	Modalities
University of California, San Francisco	USA	137	84	(Rabinovici, Jagust et al. 2008, Santos-Santos, Mandelli et al. 2016, Spinelli, Mandelli et al. 2017)	PET (85), autopsy (71)
VUmc Alzheimer Center, Amsterdam, The Netherlands	Netherlands	134	0	(Louwersheimer, Keulen et al. 2016)	CSF (122), PET (41), autopsy (1)
University College London	UK	125	47	(Rohrer, Lashley et al. 2011, Rohrer, Rossor et al. 2012)	Autopsy (61), CSF (52), PET (17)
Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer, Barcelona	Spain	75	21	(Gil-Navarro, Llado et al. 2013)	CSF (49), autopsy (19), PET (7)
University of Rotterdam, The Netherlands	Netherlands	70	-	-	CSF (48), autopsy (22)
Neuroscience Research Australia, Sydney	Australia	60	-	-	PET (60)
Northwestern University	USA	58	58	(Mesulam, Wicklund et al. 2008, Mesulam, Weintraub et al. 2014)	Autopsy (58)
Université de Marseille	France	43	-	(Magnin, Demonet et al. 2016)[1]	CSF (43)

Université de Toulouse	France	40	-	(Magnin, Demonet et al. 2016)[1]	CSF (40)
Harvard University	USA	37	-	-	CSF (23), PET (12), autopsy (5)
University of British Columbia (UBC)	Canada	35	-	-	Autopsy (22), CSF (13),
Université de Caen Basse Normandie	France	35	-	(Magnin, Demonet et al. 2016)[1]	CSF (34), PET (1)
University of Pennsylvania	USA	34	26	(Grossman 2010, Hu, McMillan et al. 2010)	Autopsy (34)
University of Manchester	UK	30	25	(Harris, Gall et al. 2013)	Autopsy (30)
Instituto de Investigaciones Neurologicas, Buenos Aires	Argentina	30	4	(Patricio, Gabriela et al. 2015)	PET (26), CSF (11)
Hôpital Universitaire de Besançon	France	30	-	(Magnin, Demonet et al. 2016)[1]	CSF (30)
Pitié-Salpêtrière, Paris and Sainte Anne Hospital, Paris	France	30	-	(Magnin, Demonet et al. 2016)[1]	CSF (30), PET (11)
San Raffaele Hospital, Milan	Italy	28	28	(Santangelo, Coppi et al. 2015)	CSF (28)
Université de Lilles	France	25	-	(Deramecourt, Lebert et al. 2010)	Autopsy (25), CSF (3)
Lund University	Sweden	24	-	-	CSF (24), autopsy (6), PET (2)

University of Toronto	Canada	24	-	-	Autopsy (24)
Universidad Complutense, Madrid	Spain	22	16	(Matias-Guiu, Cabrera-Martin et al. 2015)	PET (22), CSF (1)
Paris Lariboisière	France	19	-	(Magnin, Demonet et al. 2016)[1]	CSF (19)
Department of Nuclear Medicine, Austin Health, Melbourne	Australia	19	-	-	PET (19)
Katholieke Universiteit Leuven	Belgium	16	-	-	CSF (12), PET (6)
University of California Los Angeles	USA	16		-	CSF (16), PET (1)
University Hospital Freiburg	Germany	16	-	-	PET (16)
Hospital Sant Pau, Barcelona	Spain	10	-	-	PET (10)
Université Laval, Québec	Canada	10	-	-	PET (4), CSF (6)
Sungkyunkwan University, Seoul	Korea	9	-	-	PET (9)
Klinikum rechts der Isar, Technische Universitaet Muenchen, Munich	Germany	7	-	-	PET (7)
University Hospital Marqués de Valdecilla, Santander	Spain	6	-	-	PET (6)
University of Copenhagen	Denmark	6	-	-	PET (6)
Inserm, Caen	France	2	-	-	PET (2)
Total	-	1,252	425	-	CSF (600), PET (366), Autopsy (378)

[1]Ossenkoppele et al. [ref 6] of the Amyloid PET Study Group; n=191 in eTable.

[2]Magnin 2016 [ref 9] of the Network of French Alzheimer Plan Memory Centers; n=97.

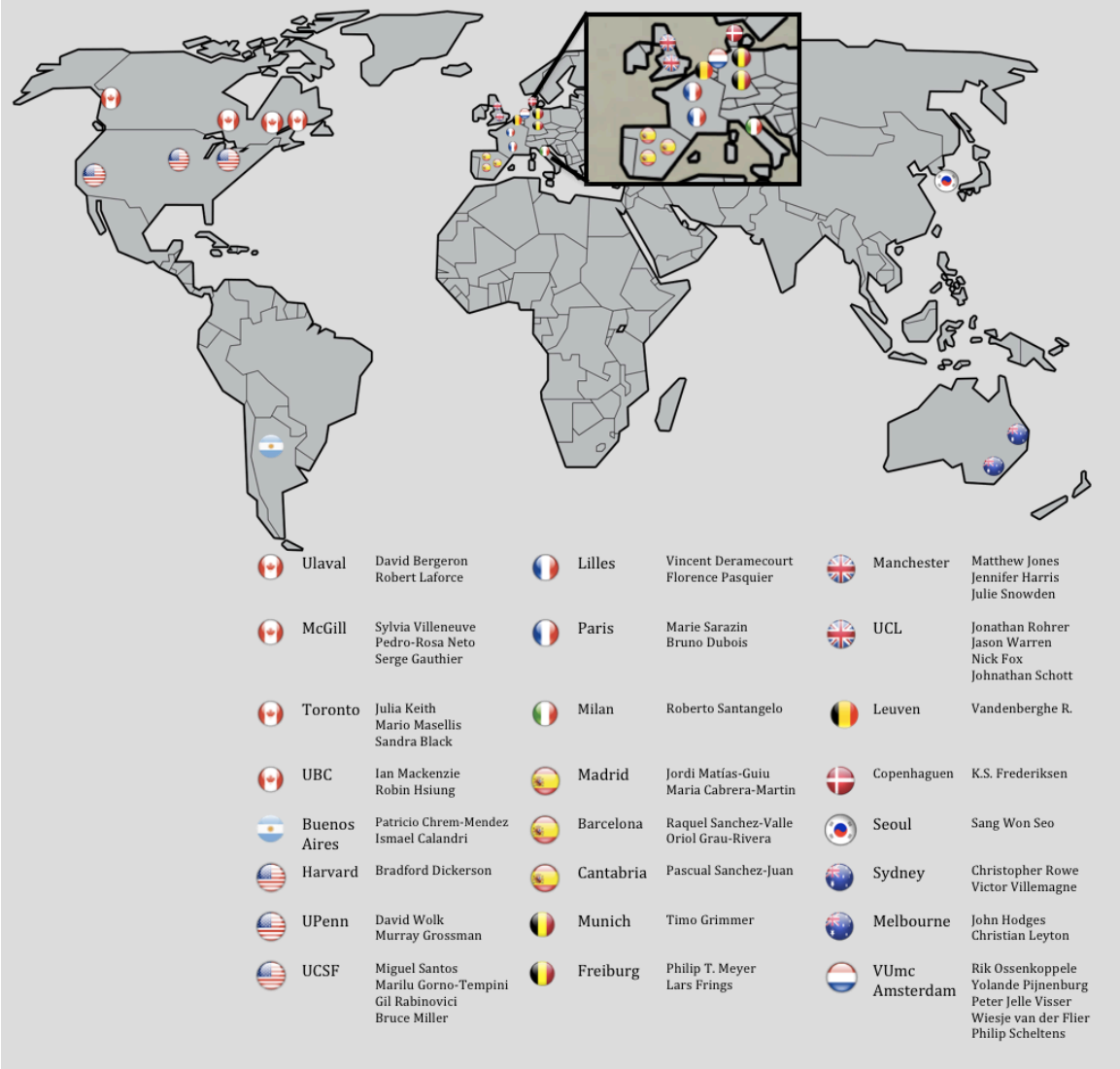


Figure supplémentaire: Centres participants à l'étude multicentrique sur les aphasies primaires progressives.

Supplementary Table 2. Characteristics of PET cohorts

Cohort	N	Setting	Tracer	Cut-point
UCSF	83	Memory Clinic	[^{11}C]PIB	Visual read
Amsterdam	41	Memory Clinic	[^{11}C]PIB (19) [^{18}F]Flutemetamol (18) [^{18}F]Florbetapir (4)	Visual read
UCL	17	Memory Clinic	[^{18}F]Florbetapir	Visual read
Barcelona	20	Memory Clinic	[^{11}C]PIB	Visual read
Sydney	60	Memory Clinic	[^{11}C]PIB	Visual read
Harvard	12	Memory Clinic	[^{11}C]PIB	Visual read
Buenos Aires	26	Memory Clinic	[^{11}C]PIB	Visual read
Madrid	22	Memory Clinic	[^{18}F]Florbetapir	Visual read
Melbourne	19	Memory Clinic	[^{11}C]PIB (11) [^{18}F]Florbetapen (6) [^{18}F]Flutemetamol (1) [^{18}F]Florbetapir (1)	Visual read
Freiburg	16	Memory Clinic	[^{11}C]PIB	Visual read
Paris-Orsay	11	Memory Clinic	[^{11}C]PIB	SUVr 1.4
Seoul	9	Memory Clinic	[^{18}F]Florbetapen (7) [^{11}C]PIB (2)	Visual read
Munich	7	Memory Clinic	[^{11}C]PIB	Visual read
Copenhagen	6	Memory Clinic	[^{11}C]PIB	SUVr 1.5
Cantabria	6	Memory Clinic	[^{11}C]PIB	Visual read
Québec	5	Memory Clinic	[^{18}F]NAV 4694	Visual read

Inserm, Caen	2	Memory Clinic	[^{18}F]Florbetapir	SUVr 1.1
UCLA	1	Memory Clinic	[^{18}F]Florbetapir	Visual read
Leuven	6	Memory Clinic	[^{11}C]PIB	Visual read
Lund	2	Memory Clinic	[^{11}C]PIB	Visual read

Supplementary Table 3. Characteristics of CSF cohorts

Cohort	N	Setting	Assay	Ratio, cut-point
Amsterdam	122	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	$A\beta_{42}$ <550
UCL	52	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	Tau/$A\beta_{42}$ >1
Barcelona	48	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	$A\beta_{42}$ <550
Rotterdam	48	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	$A\beta_{42}$ <550
Marseille	43	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	See ref (Mouton-Liger, Wallon et al. 2014)
Toulouse	40	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	See ref (Mouton-Liger, Wallon et al. 2014)
Harvard	21	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	$A\beta_{42}$ <550
Vancouver	13	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	$A\beta_{42}$ <550
Normandie	35	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	See ref (Mouton-Liger, Wallon et al. 2014)
Buenos Aires	11	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	Aβ42 <500
Besançon	30	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	$A\beta_{42}$ <700
Milan	28	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	Aβ42 <500
Lilles	3	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	See ref (Mouton-Liger, Wallon et al. 2014)
Lund	24	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	$A\beta_{42}$ <450

Lariboisière, Paris	19	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	See ref (Mouton-Liger, Wallon et al. 2014)
Salpêtrière, Paris	19	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	See ref (Mouton-Liger, Wallon et al. 2014)
Leuven	12	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	Aβ42 <700
UCLA	16	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	Ab42: Tauratio, calculated by the formula Ab42/(240+(1.18 X T-Tau)) <8
Sainte Anne, Paris	11	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	See ref (Mouton-Liger, Wallon et al. 2014)
Québec	6	Memory Clinic	ELISA kits (Innogenetics)	$A\beta_{42}$ <550

ANNEXE

MANUSCRIT SUPPLÉMENTAIRE 1

Leijenaar, J.F., Groot, C., Sudre, C.H., **Bergeron, D.**, Leeuwis, A.E., Cardoso, M.J., Carrasco, F.P., Laforce, R. Jr., Barkhof, F., van der Flier, W.M., Scheltens, P., Prins, N.D., Ossenkoppele, R. (2020). Comorbid amyloid-β pathology affects clinical and imaging features in VCD. *Alzheimers Dement. Feb.*, 16(2), 354-364.

Abstract

Introduction : To date, the clinical relevance of comorbid amyloid-β (Aβ) pathology in patients with vascular cognitive disorders (VCD) is largely unknown.

Methods: We included 218 VCD patients with available cerebrospinal fluid Aβ42 levels. Patients were divided into Aβ+ mild-VCD (n = 84), Aβ- mild-VCD (n = 68), Aβ+ major-VCD (n = 31), and Aβ- major-VCD (n = 35). We measured depression with the Geriatric Depression Scale, cognition with a neuropsychological test battery and derived white matter hyperintensities (WMH) and gray matter atrophy from MRI.

Results: Aβ- patients showed more depressive symptoms than Aβ+. In the major-VCD group, Aβ- patients performed worse on attention (P = .02) and executive functioning (P = .008) than Aβ+. We found no cognitive differences in patients with mild VCD. In the mild-VCD group, Aβ- patients had more WMH than Aβ+ patients, whereas conversely, in the major-VCD group, Aβ+ patients had more WMH. Atrophy patterns did not differ between Aβ+ and Aβ- VCD group.

Discussion: Comorbid Aβ pathology affects the manifestation of VCD, but effects differ by severity of VCD.

MANUSCRIT SUPPLÉMENTAIRE 2

Poulin, S.P., **Bergeron, D.**, Dickerson, B.C. (2017). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Risk Factors, Neuroanatomical Correlates, and Outcome of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* 60(2), 483-493.

Abstract

Background: An integrative model of neuropsychiatric symptoms (NPS) in Alzheimer's disease (AD) is lacking.

Objective: In this study, we investigated the risk factors, anatomy, biology, and outcomes of NPS in AD.

Methods: 181 subjects were included from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Study (ADNI). NPS were assessed with the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire at baseline and 6 months. NPI >3 was used as a threshold for NPS positivity. Three NPS courses were characterized: 1) minimal/absent (negative at 0 and 6 months, n = 77); 2) fluctuating (positive only at one time point, n = 53); 3) persistent (positive at both time points, n = 51). We examined the association between NPS course and family history of dementia, personal history of psychiatric disorders, cerebrospinal fluid biomarkers, atrophy patterns, as well as longitudinal cognitive and functional measures at 12 and 24 months (MMSE, CDR-SOB, FAQ).

Results: AD subjects with absent, fluctuating, or persistent NPS had similar CSF amyloid-β and tau levels. AD subjects with minimal/absent NPS had less personal history of psychiatric disorders (35%) than those with fluctuating (57%; p = 0.015) or persistent NPS (47%, not significant). At 24 months, AD subjects with persistent NPS had worse cognitive (MMSE; p = 0.05) and functional (CDR-SOB; p = 0.016) outcomes. Dorsolateral prefrontal atrophy was seen in persistent NPS, but not in fluctuating NPS.

Conclusions: Our results suggest that individuals with personal history of psychiatric disorders might be more vulnerable to develop NPS throughout the course of AD. The worst cognitive and functional outcomes associated with NPS in AD underscores the importance of monitoring NPS early in the disease course.

MANUSCRIT SUPPLÉMENTAIRE 3

Bergeron, D., Verret, L., Potvin, O., Duchesne, S., Laforce, R. Jr. (2016). When the left brain's away, the right will play – Emergent artistic proficiency in primary progressive apraxia of speech. *Cortex.* Mar 76, 125-7.

Abstract Niemann-Pick disease type C (NPC) is a rare lysosomal storage disorder causing an intracellular lipid trafficking defect and varying damage to the spleen, liver, and central nervous system. The adult form, representing approximately 20% of the cases, is associated with progressive cognitive decline. Intriguingly, brains of adult NPC patients exhibit neurofibrillary tangles, a characteristic hallmark of Alzheimer's disease (AD). However, the cognitive, psychiatric, and neuropathological features of adult NPC and their relation to AD have yet to be explored. We systematically reviewed the literature on adult NPC with a particular focus on cognitive and neuroanatomical abnormalities. The careful study of cognition in adult NPC allows drawing critical insights in our understanding of the pathophysiology of AD as well as normal cognition.

MANUSCRIT SUPPLÉMENTAIRE 5

Sellami, L., Meilleur-Durand, S., Chouinard, A.M., **Bergeron, D.**, Verret, L., Poulin, S., Jean, L., Fortin, M.P., Nadeau, Y., Molin, P., Caron, S., Macoir, J., Hudon, C., Bouchard, R.W., Laforce, R. Jr. (2018). The Dépistage Cognitif de Québec: A New Clinician's Tool for Early Recognition of Atypical Dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 46(5-6), 310-321.

Abstract

Introduction : Early recognition of atypical dementia remains challenging partly because of lack of cognitive screening instruments precisely tailored for this purpose.

Methods: We assessed the validity and reliability of the Dépistage Cognitif de Québec (DCQ; www.dcqtest.org), a newly developed cognitive screening test, to detect atypical dementia using a multicenter cohort of 628 participants. Sensitivity and specificity were compared to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). A predictive diagnostic algorithm for atypical dementia was determined using classification tree analysis.

Results : The DCQ showed excellent psychometric properties. It was significantly more accurate than the MoCA to detect atypical dementia. All correlations between DCQ indexes and standard neuropsychological measures were significant. A statistical model distinguished typical from atypical dementia with a predictive power of 79%.

Discussion : The DCQ is a better tool to detect atypical dementia than standard cognitive screening tests. Expanding the clinician's tool kit with the DCQ could reduce missed/delayed identification of atypical dementia and accelerate therapeutic intervention.

MANUSCRIT SUPPLÉMENTAIRE 6

Laforce, R. Jr., Sellami, L., **Bergeron, D**., Paradis, A., Verret, L., Fortin, M.P., Houde, M., Roy, M., Poulin, S., Macoir, J., Hudon, C., Bouchard, R.W. (2018). Validation of the Dépistage cognitif de Québec: A New Cognitive Screening Tool for Atypical Dementias. Arch. Clin. Neuropsychol. Feb 1 :33(1), 57-65.

Abstract

Objective: This study aimed to validate and provide normative data for the Dépistage Cognitif de Québec (DCQ; www.dcqtest.org), a new cognitive screening tool for atypical dementias.

Method: The DCQ was developed by expert behavioral neurologists and clinical neuropsychologists based on updated criteria for Alzheimer's disease, primary progressive aphasia, and behavioral variant frontotemporal dementia. It targets five relevant domains: Memory, Visuospatial, Executive, Language, and Behavior. Validation was performed in a population-based sample of 410 healthy French-speaking Canadians aged between 50 and 89 years old. Normative data were derived from a subsample of 285 participants.

Results: Mean DCQ total score (out of 100) was 89.17 (SD = 7.36). Pearson's correlation coefficient showed a strong and significant correlation ($r = .71$, $p < .001$) with the Montreal Cognitive Assessment. Internal consistency for the cognitive domains assessed by Cronbach's alpha was satisfactory (.74). Test-retest reliability was adequate (Pearson's coefficient = . 70, $p < .001$) and interrater reliability, excellent (intraclass correlation = .99, $p < .001$). Normative data shown in percentiles were stratified by age and education.

Conclusions: This study suggests that the DCQ is a valid and reliable cognitive screening test. Application of the DCQ on populations with atypical dementias is underway to derive sensitivity and specificity values for various dementias.

MANUSCRIT SUPPLÉMENTAIRE 7

Bergeron, D., Flynn, K., Verret, L., Poulin, S., Bouchard, R.W., Bocti, C., Fülöp, T., Lacombe, G., Gauthier, S., Nasreddine, Z., Laforce, R.J. (2017). Multicenter Validation of an MMSE-MoCA Conversion Table. *J. Am. Geriatr. Soc.* 65(5), 1067-1072.

Abstract

Background : Accumulating evidence points to the superiority of the MoCA over the MMSE as a cognitive screening tool. To facilitate the transition from the MMSE to the MoCA in clinical and research settings, authors have developed MMSE-MoCA conversion tables. However, it is unknown whether a conversion table generated from Alzheimer's disease (AD) patients would apply to patients with other dementia subtypes like vascular dementia or frontotemporal dementia. Furthermore, the reliability and accuracy of MMSE-MoCA conversion tables has not been properly evaluated.

Method : We retrospectively examined the MMSE-MoCA relationship in a large multicenter sample gathered from 3 Memory Clinics in Quebec, Canada (1492 patients). We produced an MMSE-MoCA conversion table using the equi-percentile method with log-linear smoothing. We then cross-validated our conversion table with the ADNI dataset (1202 patients) and evaluated its accuracy for future predictions.

Results: The MMSE-MoCA conversion table is consistent with previously published tables and has an intra-class correlation of 0.633 with the ADNI sample. However, we found that the MMSE-MoCA relationship is significantly modified by diagnosis ($P < .01$), with dementia subtypes associated with a dysexecutive syndrome showing a trend towards higher MMSE than other dementia syndromes for a given MoCA score. The large width of 95% confidence interval (CI) for a new prediction suggests questionable reliability for clinical use.

Conclusion : In this study, we validated a conversion table between MMSE and MoCA using a large multicenter sample. Our results suggest caution in interpreting the tables in heterogeneous clinical populations, as the MMSE-MoCA relationship may be different across dementia subtypes.

MANUSCRIT SUPPLÉMENTAIRE 8

Bergeron, D., Vermette, A., De La Sablonnière, J., Cayer, A.M., Laforce, R., Bouchard, R.W. (2017). Finger-to-Nose Test Findings in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* 55(4), 1335-1337.

Abstract

The finger-to-nose test is routinely performed during the clinical assessment of patients with cognitive impairments. Although widely known to screen for cerebellar dysfunction by unmasking appendicular ataxia, we have found that this test could also be interpreted from a cognitive perspective. We describe two typical signs observed at the finger-to-nose test in Alzheimer's disease (AD) patients: the "second finger syndrome" and the "distal pressure sign". By retrospectively reviewing the medical records 461 patients followed at our academic memory clinic, we found that these signs are commonplace in AD, but not in vascular dementia or subjective cognitive impairment.

MANUSCRIT SUPPLÉMENTAIRE 9

Bensaïdane, M.R., Beauregard, J.M., Poulin, S., Buteau, F.A., Guimond, J., **Bergeron, D.**, Verret, L., Fortin, M.P., Houde, M., Bouchard, R.W., Soucy, J.P., Laforce, R. (2016). Clinical Utility of Amyloid PET Imaging in the Differential Diagnosis of Atypical Dementias and Its Impact on Caregivers. *J. Alzheimers Dis.* 52(4), 1251-62.

Abstract

Recent studies have supported a role for amyloid positron emission tomography (PET) imaging in distinguishing Alzheimer's disease (AD) pathology from other pathological protein accumulations leading to dementia. We investigated the clinical utility of amyloid PET in the differential diagnosis of atypical dementia cases and its impact on caregivers. Using the amyloid tracer 18F-NAV4694, we prospectively scanned 28 patients (mean age 59.3 y, s.d. 5.8; mean MMSE 21.4, s.d. 6.0) with an atypical dementia syndrome. Following a comprehensive diagnostic workup (i.e., history taking, neurological examination, blood tests, neuropsychological evaluation, MRI, and FDG-PET), no certain diagnosis could be arrived at. Amyloid PET was then conducted and classified as positive or negative. Attending physicians were asked to evaluate whether this result led to a change in diagnosis or altered management. They also reported their degree of confidence in the diagnosis. Caregivers were met after disclosure of amyloid PET results and completed a questionnaire/interview to assess the impact of the scan. Our cohort was evenly divided between positive (14/28) and negative (14/28) 18F-NAV4694 cases. Amyloid PET resulted in a diagnostic change in 9/28 cases (32.1%: 17.8% changed from AD to non-AD, 14.3% from non-AD to AD). There was a 44% increase in diagnostic confidence. Altered management occurred in 71.4% (20/28) of cases. Knowledge of amyloid status improved caregivers' outcomes in all domains (anxiety, depression, disease perception, future anticipation, and quality of life). This study suggests a useful additive role for amyloid PET in atypical cases with an unclear diagnosis beyond the extensive workup of a tertiary memory clinic. Amyloid PET increased diagnostic confidence and led to clinically significant alterations in management. The information gained from that test was well received by caregivers and encouraged spending quality time with their loved ones.

MANUSCRIT SUPPLÉMENTAIRE 10

Bergeron, D., Beauregard, J.M., Guimond, J., Fortin, M.P., Houde, M., Poulin, S., Verret, L., Bouchard, R.W., Laforce, R. (2016). Clinical Impact of a Second FDG-PET in Atypical/Unclear Dementia Syndromes. *J. Alzheimers Dis.* 49(3), 695-705.

Abstract

Diagnosis of atypical/unclear dementia is often difficult and this delays treatment initiation. Several authors have shown that beyond standard dementia workup, 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) reduces the number of unclear diagnoses, leads to earlier treatment, and has a beneficial impact on families. However, it is not uncommon that the FDG-PET findings are equivocal in this setting. For those cases, a repeat FDG-PET may clarify the diagnosis and prevent treatment delay. We retrospectively assessed the clinical impact of a repeat FDG-PET in 59 patients with atypical/unclear dementia syndromes and inconclusive initial FDG-PET. Changes in primary diagnosis, diagnostic confidence, and management following the second FDG-PET were examined. Conducting a second FDG-PET reduced the number of unclear diagnoses from 80% to 34% , led to diagnostic change in 24% of cases, and treatment modification in 22% of patients. Overall, the clinical impact was higher when initial diagnostic confidence was low and the second FDG-PET repeated ≥12 months after the first one. In tertiary care memory clinic settings, when diagnostic incertitude persists despite extensive evaluation and an equivocal FDG-PET, repeating the FDG-PET 12 months later can greatly clarify the diagnosis and improve management.