

La maladie d'Alzheimer et son diagnostic prédéméntiel

Hélène Ollat

A. Introduction

- Selon les critères actuels le diagnostic de maladie d'Alzheimer (MA) ne peut être porté que face à une démence (1,2). Pourtant la neuropathologie alzheimerienne – plaques amyloïdes, dégénérescences neurofibrillaires et perte neuronale – apparaît et se développe bien avant la démence, peut-être plus de vingt ans avant celle-ci (3). Et *Delacourte et coll.* (4) ont montré que la démence ne se manifeste que lorsque les dégénérescences neurofibrillaires, jusque-là seulement présentes dans les régions internes et antérieures du lobe temporal^(a), envahissent le néocortex associatif (annexe 1).

- L'atteinte première du lobe temporal est d'abord asymptomatique, du fait de mécanismes compensatoires comme l'hyperactivité des neurones survivants et l'hypersensibilité des récepteurs post-synaptiques. Mais quand ces mécanismes deviennent inopérants, les symptômes apparaissent.

Ce stade prédéméntiel a été dénommé *Mild Cognitive Impairments* (MCI) par *Flicker et coll.* (5), un terme repris par *Petersen et coll.* (6,7). Ces derniers ont aussi proposé des critères diagnostiques, tels qu'ils décrivent un "MCI amnésique" (tableau 1).

- Le professeur *Bruno Dubois* a été l'un des premiers à souligner les limites de ces critères diagnostiques : d'une part la méthode de l'évaluation de la mémoire épisodique n'est pas précisée et pourtant elle est cruciale. Et d'autre part les données paracliniques (neuroimagerie structurale et fonctionnelle, concentrations de la protéine tau et du peptide amyloïde β 1-42 dans le liquide céphalorachidien) ne sont pas prises en compte (8,9).

B. Evaluation de la mémoire épisodique

1. Le système de mémoire épisodique, tel que l'a modélisé *Tulving* (10), enregistre à long terme et avec une capacité quasi illimitée des événements personnellement vécus, des informations acquises dans un contexte temporo-striatal particulier. Sa caractéristique essentielle est que la récupération implique non seulement "l'information cible", l'événement lui-même, mais aussi "l'information contextuelle", à savoir le lieu, le moment et les événements contemporains de l'épisode au cours duquel le souvenir s'est construit. Autrement dit c'est le seul système de mémoire qui permet de revivre consciemment des expériences antérieures.

Deux structures sont impliquées : l'hippocampe, qui crée la trace mnésique de l'épisode, et le cortex préfrontal. Ce dernier reçoit les informations hippocampiques via le circuit hippocampo-mamillo-thalamo-cortical (le circuit de Papez), et il assiste leur encodage dans le néocortex. En outre il active et coordonne la récupération des informations encodées.

2. Les tests "classiques" de la mémoire épisodique (rappels libres d'une liste de mots, d'une histoire, de figures géométriques...) ne permettent pas d'identifier les mécanismes à l'origine du déficit de la récupération des informations : i) trouble de l'attention et donc de l'encodage, comme dans la dépression ? ii) trouble de la récupération des informations encodées, comme dans la démence fronto-temporale ? iii) ou trouble de la consolidation de la trace mnésique, comme dans la MA ? (8,9).

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Plainte mnésique rapportée par le sujet et/ou son entourage • Trouble objectif de la mémoire • Absence d'autre trouble cognitif ou de retentissement sur la vie quotidienne • Fonctionnement cognitif général normal • Absence de démence |
|---|

Tableau 1. Critères diagnostiques du MCI selon *Petersen et coll.* (6, 7).

(a) Cortex transentorhinal et entorhinal ; hippocampe ; cortex temporal antérieur, inférieur et médian

3. Pourtant Grober et Buschke (11, 12) ont élaboré une épreuve, le FCSRT^(b) (tableau 2), qui permet d'identifier un syndrome amnésique de type hippocampique : déficit important du rappel libre, et déficit du rappel total, témoignant de l'inefficacité de l'indiciage (13, 14).

Le déficit du rappel libre est déjà très sévère au début de la démence alzheimerienne. En revanche la sensibilité à l'indiciage sémantique décline parallèlement à la progression de la démence (par ex. 14). Et on a montré que les sujets âgés présentant un trouble du rappel libre ont un risque important de développer une démence alzheimerienne (par ex. 15).

4. Donc le FCSRT est à même d'identifier les sujets présentant un MCI amnésique susceptibles de développer une démence alzheimerienne.

C'est ce qu'a montré une étude française, multicentrique et longitudinale, récemment publiée par Sarazin et coll. (16).

217 sujets remplissant les critères d'un MCI amnésique ont été suivis pendant 3 ans. A l'entrée, puis tous les 6 mois on a évalué non seulement la mémoire épisodique verbale, mais aussi la mémoire visuelle, la mémoire de travail, les fonctions exécutives et le langage.

59 de ces sujets (27 %) ont développé une démence alzheimerienne. Et les scores du FCSRT à l'entrée se sont

montrés comme les plus spécifiques et les plus sensibles pour identifier ces sujets^(c, d).

C. Les données paracliniques

1. Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR) : la protéine tau et le peptide A β ₁₋₄₂ (voir annexe 2).

1.1. Rappelons que selon le groupe de travail "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease" (17), un biomarqueur doit témoigner de lésions définissant la maladie avec une sensibilité et une spécificité d'au moins 80 %.

Chez les patients alzheimeriens on a observé (18) :

- i) une augmentation de la concentration de la protéine tau totale (t-tau). Une méta-analyse a montré que cette augmentation différencie les patients alzheimeriens avec une sensibilité de 81 % et une spécificité de 90 %
- ii) une augmentation de la concentration de la protéine tau phosphorylée (p-tau). Et une méta-analyse a montré une sensibilité de 80 % et une spécificité de 92 %
- iii) et une diminution de la concentration du peptide A β ₁₋₄₂, pour laquelle une méta-analyse a montré une sensibilité de 86 % et une spécificité de 90 %

1. Phase d'encodage

Les 16 mots à mémoriser, appartenant à 16 catégories sémantiques différentes, sont présentés 4 par 4 sur des fiches. A chaque fiche l'examineur demande au sujet de chercher et de lire à haute voix le mot de la fiche correspondant à la catégorie sémantique qu'il lui fournit (par ex. "jonquille" pour "fleur").

Lorsque les 4 items ont été correctement identifiés, la fiche est retirée et l'examineur procède à un rappel indicé immédiat ; c'est-à-dire qu'il fournit les mêmes indices sémantiques et que le sujet doit rappeler les mots correspondants. Si la récupération est incomplète, on répète la procédure pour les seuls items manquants et on ne passe à la fiche suivante que lorsque les 4 items peuvent être récupérés. On est donc sûr qu'il y a eu un encodage sémantique au terme de l'apprentissage des 4 fiches.

2. Rappel immédiat

Vient ensuite une brève tâche distractive (compter à rebours pendant 20 secondes), ce qui permet de s'assurer que la récupération se fera bien à partir de la mémoire secondaire. A son décours l'examineur demande au sujet de fournir, dans n'importe quel ordre, tous les mots dont il se souvient (*rappel libre*). Au bout de 2 minutes les items non rappelés font l'objet d'un *rappel indicé* (l'examineur fournit la catégorie sémantique de l'item manquant). Si malgré l'indice, le sujet ne donne pas le mot attendu, l'examineur lui donne la réponse correcte. Cette procédure de rappel, précédée de la tâche distractive, est répétée 3 fois.

3. Reconnaissance

Immédiatement après le dernier des trois rappels vient une épreuve de reconnaissance. 48 fiches, avec un nom sur chacune, sont présentées une à une au sujet. La tâche consiste à identifier les 16 mots appris parmi des distracteurs neutres (n = 16) ou sémantiquement liés (n = 16).

4. Rappel différé

Enfin, 20 minutes plus tard, l'épreuve se termine par un nouveau rappel, libre puis indicé.

Tableau 2. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (11).

(b) FCSRT : Free and Cued Selective Recall Reminding Test

(c) Sensibilité : probabilité d'un signe ou de l'anomalie d'un test en cas de présence de la maladie qu'ils sont censés dépister

(d) Spécificité : probabilité de la normalité d'un signe ou d'un test en cas d'absence de la maladie qu'ils sont censés dépister

1.2. Des études plus récentes ont montré que ces biomarqueurs peuvent identifier une maladie d'Alzheimer pré-déméntielle. Par exemple *Hanssen et coll.* (19) ont suivi pendant 4 – 6 ans 180 sujets âgés remplissant les critères d'un MCI amnésique. Cette durée du suivi permet d'identifier la plupart des démences alzheimeriennes puisque le taux annuel de la conversion d'un MCI amnésique en une démence alzheimerienne est d'environ 15 %. Pendant le suivi 42 % des sujets MCI ont développé une démence alzheimerienne. La combinaison de la concentration du peptide A β ₁₋₄₂ et celle de la t-pau observées à l'entrée a permis d'identifier les futurs déments alzheimeriens avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 83 %.

2. L'imagerie en résonance magnétique (IRM) et l'atrophie du lobe temporal médian

2.1. L'IRM a montré qu'une atrophie du lobe temporal médian^(e) est courante chez les patients atteints d'une démence alzheimerienne (20). Cette atrophie est liée à la sévérité de la neuropathologie alzheimerienne (dégénérescences neurofibrillaires et plaques séniles) (21, 22), et elle peut différencier les patients alzheimeriens déments des sujets contrôles avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 85 % (23, 24).

2.2. Chez les sujets MCI-amnésiques les volumes de l'hippocampe et/ou du cortex entorhinal sont plus faibles que ceux des sujets contrôles. Et ces volumes peuvent être plus importants ou identiques à ceux des patients avec une démence alzheimerienne débutante.

Cependant la proportion des sujets MCI-amnésiques correctement classés selon les volumes du cortex entorhinal ou de l'hippocampe, l'*accuracy* des anglo-saxons, est relativement faible (60 – 75 %) et la combinaison des deux volumes n'améliore guère la classification (par ex. 25 – 27).

2.3. Des études longitudinales ont montré que le risque d'une conversion d'un MCI-amnésique en une démence alzheimerienne est associé à l'importance de l'atrophie du lobe temporal médian (par ex. 28, 29) de l'atrophie de l'hippocampe (par ex. 30 – 32) et de l'atrophie du cortex entorhinal (par ex. 31, 32, 33). Mais la spécificité et la sensibilité de ces atrophies sont rarement supérieures à 80 %.

3. La neuroimagerie fonctionnelle : tomographie par émission de positons (TEP) et tomographie par émission monophotonique (TEMP)^(f)

3.1. Démence alzheimerienne

- La TEP et la TEMP ont montré, respectivement, que la démence alzheimerienne s'accompagne d'abord d'une diminution du métabolisme glucidique et d'une diminution du flux sanguin dans le cortex cingulaire postérieur^(g) et le cortex temporopariétal (par ex. 34-36).

On peut penser que ces déficits témoignent d'une perte neuronale puisque la neuropathologie alzheimerienne se développe d'abord dans les régions temporales médianes (annexe 1) et que celles-ci sont les principales sources des afférences du cortex cingulaire postérieur et du cortex temporopariétal. Une autre explication possible est une ischémie, résultant de la présence de dépôts amyloïdes dans les parois des petites artères cérébrales et leptoméningées.

- Une métaanalyse de 9 études utilisant la TEP a conclu que l'hypométabolisme glucidique du cortex temporopariétal permet d'identifier les patients alzheimeriens avec une sensibilité et une spécificité de 86 %. Mais en fait les sensibilités variaient de 61 % à 100 % et les spécificités variaient de 54 % à 100 %, ce qui reste à expliquer (37).

La TEP peut aussi

i) identifier une démence à corps de Lewy : un hypométabolisme glucidique dans le cortex visuel n'est présent que dans cette démence. Ceci permet de la différencier de la démence alzheimerienne avec une sensibilité de 88 – 95 % et une spécificité de 80 – 81 % (38, 39) ii) et distinguer une démence frontotemporale, avec une sensibilité de 78 % et une spécificité de 71 % (40).

En revanche la différenciation entre démence alzheimerienne et démence vasculaire est faible (sensibilité de 75 – 88 %, mais spécificité de 18 – 53 %) (41, 42).

- La TEMP a été plus fréquemment utilisée parce qu'elle est plus disponible et moins coûteuse que la TEP, mais les métaanalyses menées par *Dougall et coll.* (43) ont montré qu'elle distingue la démence alzheimerienne avec une sensibilité et/ou une spécificité faibles, inférieures à 80 %

i) sensibilité moyenne de 77 % (de 74 à 80 %) et spécificité moyenne de 89 % (de 87 à 91 %) pour la distinction entre les sujets présentant une démence alzheimerienne et les sujets contrôles

(e) Le lobe temporal médian est constitué par l'hippocampe et le gyrus parahippocampique. Ce dernier regroupe le cortex transentorhinal, le cortex entorhinal, la partie médiane du subiculum, le néocortex parahippocampique et la substance blanche sous-jacente.

(f) Voir Neuropsychiatrie : Tendances et Débats 2008 ; 33 : 37-48

(g) Le cortex cingulaire postérieur donne des afférences au cortex entorhinal, et reçoit des afférences du subiculum et du gyrus parahippocampique. Ainsi il est impliqué dans la mémoire épisodique et particulièrement dans la récupération des informations encodées.

ii) sensibilité moyenne de 71 % (de 66 à 77 %) et spécificité moyenne de 78 % (de 71 à 85 %) pour la distinction entre démence alzheimerienne et démence frontotemporale

iii) sensibilité moyenne de 71 % (de 65 à 75 %) et spécificité moyenne de 76 % (de 71 à 81 %) pour la distinction entre démence alzheimerienne et la démence vasculaire

3.2. MCI amnésique

La TEP (par ex. 44 - 50) et la TEMP (par ex. 51 - 56) ont également montré que les sujets MCI-amnésiques présentent des déficits fonctionnels dans les mêmes régions affectées au début de la démence alzheimerienne, et que ces déficits sont plus importants chez les MCI-amnésiques qui développeront ultérieurement une démence alzheimerienne.

Ainsi la TEP (44, 49, 50) et la TEMP (54, 55) peuvent détecter une maladie d'Alzheimer pré-déméntielle avec, respectivement, une *accuracy* de 75 - 84 % et une *accuracy* supérieure à 80 %. Néanmoins les résultats de la TEMP doivent être confirmés par des études menées dans des populations plus importantes.

3.3. TEP et plaques amyloïdes

On a récemment développé des radiotraceurs se fixant aux plaques amyloïdes constituées par le peptide A β ^(h). Le principal est le PiB⁽ⁱ⁾, utilisé pour la TEP.

Chez les patients remplissant les critères d'une démence alzheimerienne probable, la rétention du PiB est la plus importante dans le néocortex préfrontal, orbitofrontal, temporal et pariétal (par ex. 57 - 58).

Chez les sujets MCI-amnésiques ces mêmes régions sont altérées, mais moins sévèrement (par ex. 59 - 61).

4. Génétique

Trois mutations autosomiques dominantes sont responsables d'une maladie d'Alzheimer : i) la mutation du gène de l'APP^(k) situé sur le chromosome 21 ii) la mutation des gènes de la préséniline 1 et de la préséniline 2, situés respectivement sur le chromosome 14 et le chromosome 1 (62).

En outre le génotype de l'apolipoprotéine E (apoE) influence le processus alzheimerien. L'apoE, essentiellement synthétisée par les astrocytes, est la seule apolipoprotéine présente dans le

cerveau. Elle y assure le transport des lipides destinés aux neurones et ainsi elle joue un rôle essentiel dans la maintenance et la "réparation" des membranes neuronales, ainsi que dans les processus plastiques. Il en existe trois isoformes (apoE2, apoE3 et apoE4), codées par trois allèles (ϵ_2 , ϵ_3 et ϵ_4) du gène *APOE*. L'allèle ϵ_4 est un facteur de risque important pour la maladie d'Alzheimer, sans doute parce qu'il facilite la fibrillation du peptide A β . En revanche l'allèle ϵ_2 semble avoir des effets neuroprotecteurs (63).

Une série d'études longitudinales ont montré que i) le risque d'un déclin de la mémoire épisodique, mais aussi d'autres fonctions cognitives, est plus important chez les sujets âgés porteurs de l'allèle ϵ_4 (par ex. 64 - 65) ii) et que le risque de la conversion d'un MCI amnésique en une maladie d'Alzheimer est fortement augmenté chez les porteurs de l'allèle ϵ_4 (par ex. 66 - 67).

D. Conclusions

Il est donc possible d'identifier une maladie d'Alzheimer avant qu'elle se manifeste par une démence et donc de la traiter précocement.

Ainsi un groupe d'experts invités par les professeurs *Dubois* et *Scheltens* ont proposé des critères pour le diagnostic d'une maladie d'Alzheimer "probable" (tableau 3) (68). Parallèlement des essais thérapeutiques sont en cours pour évaluer de nouvelles molécules capables de s'opposer au développement des dégénérescences neurofibrillaires ou des plaques séniles dès le stade d'un MCI-amnésique.

(h) Le peptide A β résulte du clivage de l'Amyloid Protein Precursor (APP) par une β -sécrétase et une γ -sécrétase qui agissent respectivement à son extrémité N-terminale et à son extrémité C-terminale.

(i) PiB : Pittsburgh Compound-B

Critère principal

A. Présence d'un trouble précoce et significatif de la mémoire épisodique présentant les caractéristiques suivantes :

- Changement graduel et progressif de la fonction mnésique, rapportée par les patients ou leurs informants.
- Preuve objective d'une atteinte significative de la mémoire épisodique : en général un déficit du rappel qui ne s'améliore pas significativement, ou ne se normalise pas avec un indiçage ou un test de reconnaissance, après qu'on ait contrôlé que l'information a été bien encodée.
- Le trouble de la mémoire épisodique peut être isolé ou associé à d'autres troubles cognitifs, au début de la maladie d'Alzheimer ou lors de son évolution.

Critères secondaires

B. IRM structurale : atrophie du lobe temporal médian (cortex entorhinal, hippocampe, amygdale)

C. Biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien

- Faibles concentrations du peptide $A\beta_{1-42}$ / fortes concentrations de la protéine tau totale, fortes concentrations de la protéine tau phosphorylée
- Autres marqueurs validés à découvrir

D. Anomalies spécifiques en neuroimagerie TEP

- Diminution bilatérale du métabolisme glucidique dans les régions temporopariétales
- Fixation de ligands validés, tels que le PiB ou le FDDNP

E. Preuve d'une mutation autosomale dominante de la maladie d'Alzheimer dans la famille proche

Critères d'exclusion

1. Historique

- Début soudain
- Apparition précoce des symptômes suivants : troubles de la marche, crises comitiales, changements comportementaux

2. Données cliniques

- Troubles neurologiques focaux, comme une hémiparésie, une hypoesthésie, une visual field deficit
- Signes extrapyramidaux précoces

3. Autres troubles médicaux assez sévères pour expliquer un trouble de la mémoire

- démence non alzheimerienne
- dépression majeure
- maladie cérébrovasculaire
- anomalies toxiques ou métaboliques
- en IRM anomalies dans le lobe temporal médian témoignant de lésions vasculaires ou infectieuses

Tableau 3. Critères diagnostiques d'une maladie d'Alzheimer probable.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (IV-TR), 4th edn, test revised. Washington DC, 2000.
2. Mc Khann G., Drachman D.A., Folstein M. et coll. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984 ; 34 : 939-944.
3. Hulette C.M., Welsch-Bohmer K.A., Murray M.G. et coll. Neuropathological and neuropsychological changes in "normal aging" : evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998 ; 57 : 1168-1174.
4. Delacourte A., David J.P., Sergeant N. et coll. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999 ; 52 : 1158-1165.
5. Flicker C., Ferris S.H., Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly ; predictor of dementia. *Neurology* 1991 ; 41 : 1006-1009.
6. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et coll. Mild cognitive impairment : clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999 ; 56 : 303-308.
7. Petersen R.C., Doody R., Kurz A. et coll. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001 ; 58 : 1985-1992.
8. Dubois B. Prodromal Alzheimer's disease : a more useful concept than mild cognitive impairment ? *Curr Opin Neurol* 2000 ; 13 : 367-369.
9. Dubois B., Albert M.L. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease ? *Lancet Neurol* 2004 ; 3 : 246-248.
10. Tulving E. La mémoire épisodique, de l'esprit au cerveau. *Rev Neurol (Paris)* 2004 ; 160 (4Pt2) : S9-S23.
11. Gröber E., Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Developmental neuropsychology* 1987 ; 3 : 13-36.
12. Gröber E., Buschke H., Crystal H. et coll. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988 ; 38 : 900-903.
13. Ergis A.M., Van der Linden M., Deweer B. L'exploration des troubles de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer débutante au moyen d'une épreuve de rappel indicé. *Revue de Neuropsychologie* 1994 ; 4 : 47-68.
14. Tounsi H., Deweer B., Ergis A.M. et coll. Sensitivity to semantic cuing : an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer's disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorder* 1999 ; 13 : 38-46.
15. Gröber E., Lipton R.B., Hall C., Crystal H. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology* 2000 ; 54 : 827-832.
16. Sarazin M., Berr C., De Rotrou J. et coll. Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD : a longitudinal study. *Neurology* 2007 ; 69 : 1859-1867.
17. Consensus report of the Working Group on : Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease. The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. *Neurobiol Aging* 1998 ; 19 : 109-116.
18. Blennow K., Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003 ; 2 : 605-613.
19. Hansson O., Zetteberg H., Buchhave P. et coll. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment : a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 228-234.
20. de Leon M.J., George A.E., Golomb J. et coll. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997 ; 18 : 1-11.
21. Jack C.R., Dickson D.W., Parisi J.E. et coll. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology* 2002 ; 58 : 750-757.
22. Gosche K.M., Mortimer J.A., Smith C.D. et coll. Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology : findings from the Nun study. *Neurology* 2002 ; 58 : 1476-1482.
23. Laakso M.P., Soininen H., Partanen K. et coll. MRI of the hippocampus in the Alzheimer's disease : sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging* 1998 ; 19 : 23-31.
24. Schletens P., Fox N., Barkhof F., de Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia : beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002 ; 1 : 13-21.
25. Dickenson B.C., Gonchovara I., Sullivan M.P. et coll. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001 ; 22 : 747-754.
26. De Santi S., de Leon M.J., Rusinek H. et coll. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging* 2004 ; 25 : 303-310.
27. Pennanen C., Kivipelto M., Tuomainen S. et coll. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging* 2004 ; 25 : 303-310.
28. Visser P.J., Verhey F.R.J., Hofman P.A.M. et coll. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 72 : 491-497.
29. Korf E.S.C., Wahlund L.O., Visser P.J., Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004 ; 63 : 94-100.
30. Jack C.R., Petersen R.C., Xu Y.C. et coll. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999 ; 52 : 1397-1402.
31. Jack C.R., Shiung M.M., Gunter J.L. et coll. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical progression in AD. *Neurology* 2004 ; 62 : 591-600.

32. Devanand D.P., Pradhaban G., Liu X. et coll. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment. *Neurology* 2007 ; 68 : 828-836.
33. Stoub T.R., Bulgakova M., Leurgans S. et coll. MRI predictors of risk of incident Alzheimer disease : a longitudinal study. *Neurology* 2005 ; 64 : 1520-1524.
34. Minoshima S., Giordani B., Berent S. et al. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997 ; 42 : 85-94.
35. Herholz K., Salmon E., Perani D. et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 2002 ; 302-315.
36. Huang C., Wahlund L.O., Svensson L. et al. Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurol* 2002 ; 2 : 9.
37. Patwardhan M.B., McCrory D.C., Matchar D.B. et coll. Alzheimer disease : operating characteristics of PET. A meta-analysis. *Radiology* 2004 ; 231 : 73-80.
38. Higuchi M., Tashiro M., Arai H. et coll. Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol* 2000 ; 162 : 247-256.
39. Minoshima S., Foster N.L., Sima A.A. et coll. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies : cerebral metabolic distinction with autops confirmation. *Ann Neurol* 2001 ; 50 : 358-365.
40. Koeppe R.A., Gilman S., Joshi A. et coll. 11-DTBZ and 18F-FDG PET measures in differentiating dementias. *J Nucl Med* 2005 ; 46 : 936-944.
41. Duara R., Barker W., Loewenstein D. et coll. Sensitivity and specificity of positron emission tomography and magnetic resonance imaging studies in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Eur Neurol* 1989 ; 29 (suppl 3) : 9-16.
42. Szekely B., Mielke R., Herholz K., Heiss W.D. Quantitative topographical EEG compared to FDG PET for classification of vascular and degenerative dementia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994 ; 91 : 131-139.
43. Dougall N.J., Bruggink S., Ehmeier K.P. Systematic review of the diagnostic accuracy of ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004 ; 12 : 554-570.
44. Minoshima S., Giordani B., Berent S. et coll. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer disease. *Ann Neurol* 1997 ; 42 : 85-94.
45. De Santi S., de Leon M.J., Rusinek H. et al. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging* 2001 ; 22 : 529-539.
46. Arnaiz E., Jelic V., Almkvist O. et al. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *NeuroReport* 2001 ; 12 : 851-855.
47. Nestor P.J., Fryer T.D., Smielewski P., Hodges J.R. Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2003 ; 54 : 343-351.
48. Chételat G., Desgranges B., de la Sayette V. et coll. Mild cognitive impairment. Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease ? *Neurology* 2003 ; 60 : 1374-1377.
49. Drzezga A., Lautenschlager N., Siebner H. et coll. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease : a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003 ; 30 : 1104-1113.
50. Mosconi L., Perani D., Sorbi S. et coll. MCI conversion to dementia and the APOE genotype : a prediction study with FDG-PET. *Neurology* 2004 ; 63 : 2332-2340.
51. Johnson K.A., Jones K., Holman B.L. et al. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998 ; 50 : 1563-1571.
52. Hirao K., Ohnishi T., Hirata Y. et al. The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *NeuroImage* 2005 ; 28 : 1014-1021.
53. Ishiwata A., Sakayori O., Minoshima S. et al. Preclinical evidence of Alzheimer changes in progressive mild cognitive impairment : a qualitative and quantitative SPECT study. *Acta Neurol Scand* 2006 ; 114 : 91-96.
54. Huang C., Eidelberg D., Habeck C. et coll. Imaging markers of mild cognitive impairment : multivariate analysis of CBF SPECT. *Neurobiol Aging* 2006 ; 28 : 1062-1069.
55. Borroni A., Anchisi D., Paghera B. et coll. Combined ^{99m}Tc-ECD SPECT and neuropsychological studies in MCI for the assessment of conversion to AD. *Neurobiol Aging* 2006 ; 27 : 24-31.
56. Johnson K.A., Moran E.K., Becker J.A. et al. Single photon emission computed tomography perfusion differences in mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ; 78 : 240-247.
57. Klunk W.E., Engler H., Nordberg A. et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004 ; 55 : 306-319.
58. Rowe C.C., Ackermann U., Gong S.J. et coll. Imaging β -amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 2007 ; 68 : 1718-1725.
59. Pike K.E., Savage G., Villemagne V.L. et coll. β -amyloid imaging and memory in non-demented individuals : evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 2007 ; 130 : 2837-2844.
60. Forsberg A., Engler H., Almkvist O. et coll. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*.doi : 10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.029.
61. Jack C.R., Lowe V.J., Senjem M.L. et coll. CPIB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer' disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain* 2008 ; 131 : 665-680.
62. Bird T.D. Genetic factors in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 862-864.
63. Wellington C.L. Cholesterol at the crossroads : Alzheimer disease and lipid metabolism. *Clin Genet* 2004 ; 66 : 1-16.
64. Wilson R.S., Schneider J.A., Barnes L.L. et coll. The apolipoprotein E Σ 4 allele and decline in different cognitive

- systems during a 6-years period. Arch Neurol 2002 ; 59 : 1154-1160.
65. Bretsky P., Guralnik J.M., Launer L. et coll. The role of APOE₂₄ in longitudinal cognitive decline. Neurology 2003 ; 60 : 1077-1083.
66. Aggarwal N.T., Wilson R.S., Beck T.L. et coll. The apolipoprotein E epsilon 4 allele and incident Alzheimer's disease in persons with mild cognitive impairment. Neurocase 2005 ; 11 : 3-7.
67. Devarand D.P., Pelton G.H., Zamora D. et coll. Predictive utility of apolipoprotein E genotype for Alzheimer disease in outpatients with mild cognitive impairment. Arch Neurol 2005 ; 62 : 975-980.
68. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C. et coll. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease : revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol 2007 ; 6 : 734-746.

Mots clés : maladie d'Alzheimer, mémoire épisodique, diagnostic

Annexe 1. L'évolution des dégénérescences neurofibrillaires au cours de la maladie d'Alzheimer

Braak et Braak^(a) ont montré que les dégénérescences neurofibrillaires (DNF_S) se développent de façon séquentielle. Ils ont ainsi distingué six stades, qu'ils ont associé au fonctionnement cognitif.

- Au stade entorhinal les DNF_S apparaissent d'abord dans la région transentorhinale (la région intermédiaire entre le cortex entorhinal et l'isocortex temporal adjacent) (stade I). Puis elles envahissent la couche II du cortex entorhinal et le secteur CA1 de l'hippocampe (stade II).
- Au stade limbique le nombre des DNF_S augmente dans les régions déjà affectées, et elles s'étendent dans l'amygdale et le néocortex temporal adjacent (stade III) puis dans le subiculum (stade IV).
- Finalement au stade néocortical le nombre des DNF_S augmente dans les régions déjà affectées et elles se développent dans le néocortex associatif (stade V) puis dans le néocortex sensoriel et moteur (stade VI).

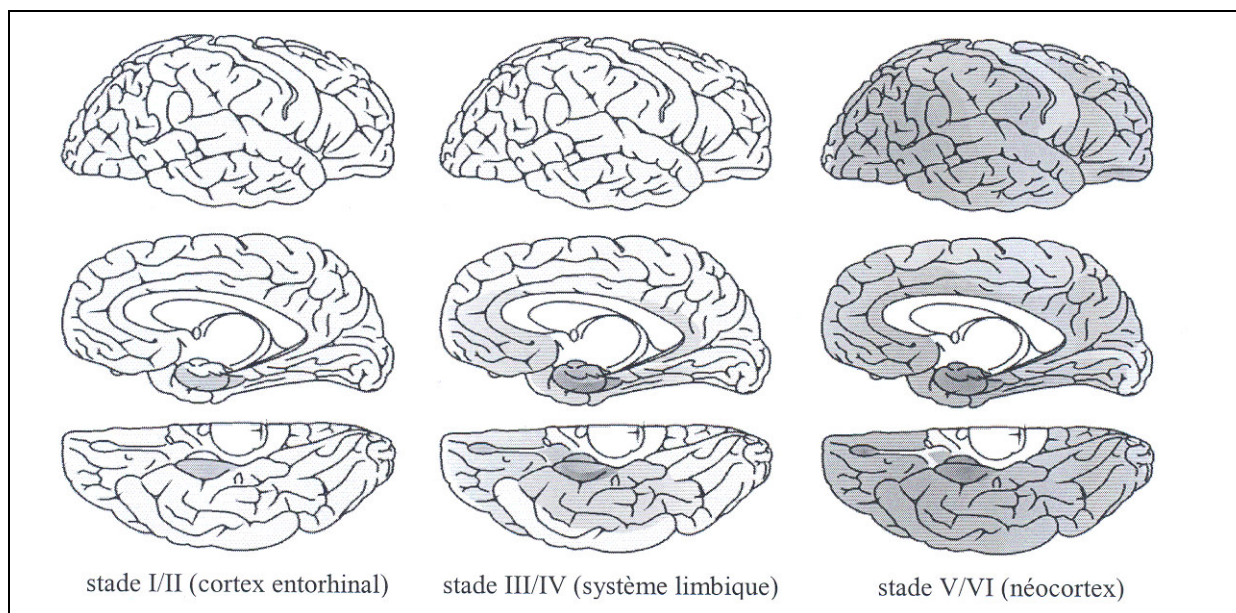


Figure 1. Classification de Braak et Braak (1991) selon la densité et la distribution des inclusions neurofibrillaires.

(a) Braak H., Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991 ; 82 : 839-859.

Annexe 2. Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien

1. Protéines tau

Normalement les protéines tau, dont il existe six isoformes chez l'homme, se fixent aux microtubules et ainsi elles ont un rôle essentiel dans leur stabilisation et leurs fonctions (croissance des prolongements neuronaux, transport des constituants cellulaires dans les axones, et plasticité neuronale).

Leurs régions carboxy-terminales contiennent des sites de phosphorylation. Lorsqu'elles sont hyperphosphorylées les protéines tau ne peuvent plus se fixer aux microtubules, d'où un "collapsus" de ces derniers, et elles s'agrègent en fibrilles. Ces inclusions sont principalement situées dans les corps cellulaires des neurones (les dégénérescences neurofibrillaires).

Plusieurs méthodes ELISA ont été développées pour l'estimation des concentrations de la protéine tau "totale" (t-tau) et de protéines tau phosphorylées sur divers sites (p-tau) dans le liquide céphalo-rachidien.

2. Le peptide A β ₁₋₄₂

Le peptide A β ₁₋₄₂ est un produit du clivage d'une protéine précurseur l'*Amyloid Protein Precursor (APP)*. Le gène de cette dernière est situé sur le chromosome 21, et son épissage alternatif conduit à plusieurs isoformes de l'APP.

L'APP est une protéine transmembranaire, et elle est métabolisée selon deux voies

i) la première est non amyloïdogène : une α -secrétase clive l'APP dans son domaine A β et produit ainsi une protéine soluble ; puis celle-ci est clivée par la γ -secrétase, qui produit un petit peptide dénommé p3

ii) la seconde est amyloïdogène : l'APP est clivée de part et d'autre du peptide A β , via une β -secrétase et une γ -secrétase. Selon le site du clivage par la γ -secrétase, il est produit un peptide A β ₁₋₄₂ ou un peptide A β ₁₋₄₀

Les peptides amyloïdes s'agrègent et se déposent pour former des plaques amyloïdes extracellulaires. Les dépôts du peptide A β ₁₋₄₂ sont les plus précoces, tandis que les dépôts du peptide A β ₁₋₄₀ sont essentiellement présents aux stades évolués de la démence alzheimerienne.

Là aussi on a développé des méthodes ELISA pour doser la concentration du peptide A β ₁₋₄₂ et du peptide A β ₁₋₄₀ dans le liquide céphalo-rachidien.