



Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2019

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
le jour, 21 octobre 2019 à Poitiers
par **Monsieur Benoît GIANELLI**

Exploration de la plainte mnésique en spectroscopie par résonance magnétique multi-noyaux (proton-phosphore) : étude préliminaire

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN

Membres :

Madame le Docteur Carole GUILLEVIN

Monsieur le Professeur Marc PACCALIN

Monsieur le Professeur Luc PELLERIN

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN

Le Doyen,

Année universitaire 2018 - 2019

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (**retraite 09/2019**)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (**retraite 09/2019**)
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOJJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie (**retraite 09/2019**)
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation (**en mission 1 an**)
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (**en mission 1 an**)
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PALAZZO Paola, neurologie (**pas avant janvier 2019**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- GAY Julie, professeur agrégé

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Rémy Guillevin, je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de me faire l'honneur d'en présider le jury. Un grand merci pour votre bienveillance et votre disponibilité tout au long de mon internat. C'est un privilège et un grand plaisir que de réaliser mon post-internat à vos côtés.

Madame le Docteur Carole Guillevin : un grand merci pour ton soutien sans faille depuis le début de cette aventure et tes conseils avisés lors de la préparation et la rédaction de ce travail. Je suis ravi de pouvoir continuer ce projet et certainement bien d'autres à tes côtés.

Monsieur le Professeur Marc Paccalin, vous me faites l'honneur d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ce projet.

Monsieur le Professeur Luc Pellerin, vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail et vous en suis reconnaissant. Merci pour l'œil nouveau et expérimenté que vous pourrez y apporter.

A ma famille, mes frères, mes oncle et tantes, et mes parents : je ne vous serai jamais assez reconnaissant de tout ce que vous avez fait pour moi. Sans vous, ce travail n'existerait pas. Il est aisé d'être présent dans les bons moments, mais vous avez su être là dans les mauvais pour effacer les peines rencontrées au cours de ces études. Je ne vous remercierai jamais assez pour cela et suis heureux de partager cet instant avec vous.

A Jérôme, mon parrain, qui a suivi mon parcours durant ces longues années d'études, ainsi qu'à toute la famille Rabuel, qui a toujours été à nos côtés, et que nous avons tant plaisir à retrouver.

Une pensée particulière en ce jour, pour **mon arrière-grand-père**, que je n'ai pas connu : nous avons déjà en commun l'amour du violon et, maintenant, le même métier.

A Marie (Georgie), je ne compte plus les années, mais il me semble que nous nous connaissons depuis toujours. Merci d'être là à mes côtés depuis le début de ce long parcours. Le nom d'ami est courant, mais l'amie fidèle est chose rare. « J'irai où tu iras ».

A Marjorie, Beyonce du Poitou : merci pour ton soutien sans faille, ton oreille attentive, tes conseils avisés : je suis ravi de pouvoir t'accompagner dans ton mariage (#témoinprincipal) et ai vraiment hâte d'y montrer mes talents vocaux !

A tous les copains de Jack-o-bear, j'ai eu la chance de vous rencontrer il y a 5 ans maintenant et nous ne nous quittons plus, j'espère pouvoir vous compter à mes côtés encore 5 ans , et bien plus encore : **Suzy** (y pleut plou !) , **Rayou** (un beau bin svp !), **Néné** (Watch me !), **Choupi** (objectivement !), **Eliette** (Wallabys oui mais avant 21h !), **Clara** (aka Petite Rosée du Matin), **Nasta** (reviens nous voir !), **Isa** (Aaah c'est jeeuuuuliii ! Merci de me prêter si souvent ton oreille et ton épaule), **Soline** (et son rire qui lézarde les murs), **Anahita** (Rain over me), **JB** (Rain over me 2), **Antoinette** (Dirty Poopy), **Chris** (Whaaaaaaat), **Anne-Lise** (une soirée jeux sans toi n'est pas une vraie soirée), **Lorraine** (Everything is Awesooooome), **Désiwé** et **Marie** ! **A Paul C.** et **Tony**, premiers colocs que j'espère pouvoir revoir plus souvent : je vous souhaite le meilleur pour la suite.

A Paul W. et **Alexis**, ces 6 mois avec vous ont été formidables, je ne les ai pas vus passer. Prenez-soin de vous et où que vous alliez, n'oubliez pas Poitiers !

A mes co-internes de promo : Bonne continuation à **Cassandra** (Baby KC, tes pas de danse vont me manquer, see you soon in Paris) **PV** et **Rémy**. **Nadeem** et **Samy**, hâte de travailler à vos côtés. A ces belles rencontres tout au long de cet internat : **Anne-Charlotte**, **Inès**, **PH**, **Marine...** et à tous les co-internes croisés ces 5 dernières années.

A l'équipe du service de radiologie ostéo-articulaire du CHU de Rennes : merci pour votre enseignement et votre accueil. Ces 6 mois en votre compagnie ont été très enrichissants. Un merci tout particulier à mes co-internes qui m'ont tout de suite mis à l'aise : **Quentin**, **Charlélie**, **Clément**, **Amélie**, **Alexandre**, **Julien** et **Camille**.

A l'équipe du laboratoire DACTIM-MIS (Carole, Ludovic, Mathieu) qui depuis le M2 m'apportent soutien et environnement propice au travail de recherche. Un grand merci à toi **Mathieu** pour ton aide précieuse dans la rédaction de cette thèse.

Un grand merci à l'équipe de secrétaires et manipulatrices de sénologie : merci les filles pour votre accueil, votre bonne humeur, votre écoute et votre disponibilité. Je suis ravi de continuer cette aventure avec vous !

Aux manipulateurs du service de radiologie, plus particulièrement aux **manipulateurs IRM** qui adorent les protocoles de recherche et qui, je l'espère, trouverons dans ces quelques pages quelques résultats de leur travail. Aux **manipulateurs du scanner** (du jour et de la nuit) qui m'ont fait l'honneur de partager leur week-end scan et qui savent écouter sans broncher mes lamentations en garde autour d'une infusion. Aux **manipulateurs de radio** qui nous voient arriver esseulés et bredouillant le premier jour et qui très vite ont su me mettre à l'aise en salle 5. Aux inséparables **Fred et Nathalie** avec qui on ne voit pas passer les matinées en échographie.

Aux radiologues du service d'imagerie médicale du CHU de Poitiers : Merci à Maître **Jean-Claude** (pour son calme légendaire et son enseignement précieux), à **Martine** (pour sa bienveillance et son école de la vie version féministe), à **Coralie** (qui m'a appris à voir les chats autrement), à **Nico** (pour sa pédagogie rare et précieuse), à **Claire** (pour son calme et sa sérénité à toute épreuve), à **Vincent** (n'hésitons pas à refaire le monde entre 2 mammos), à **Julie** (qui m'a guidé dans mes premiers pas en sénologie), **Sami** (pour ses cas cliniques et histoires rocambolesques), **Stéphane** (pour la richesse de son enseignement), **Pier-Olivier** (qui m'a appris à manger en moins de 10 minutes) et évidemment aux plus jeunes **Ayoub, Nicolas R** et **Cédric** que je suis ravi de retrouver comme collègues dans quelques jours.

A l'équipe de radiologie du CH de Châtelleraut et notamment à **Anne Dugré-Coyac** pour son accueil, sa bienveillance et son enseignement. Je vous souhaite le meilleur pour la suite.

A l'équipe de radiologie du CH d'Angoulême qui a su par son enseignement et son accompagnement confirmer ma vocation.

Au service de Pneumologie du CHU de Poitiers : je garderai longtemps ces bons moments passés à vos côtés lors de mon premier stage d'interne.

A tous ceux que je n'ai pas cités et qui, de près ou de loin, ont suivi ces longues années...

TABLE DES MATIERES

Table des matières	1
LISTE DES ABREVIATIONS	4
I. INTRODUCTION	5
II. GENERALITES, NOTIONS ELEMENTAIRES ET ETAT DE L'ART	8
A. Plainte mnésique, maladie d'Alzheimer et Mild Cognitive Impairment.....	8
1. Historique de la maladie d'Alzheimer	8
2. Prévalence, Incidence	10
3. Facteurs de risques.....	11
4. Définitions cliniques.....	14
5. Diagnostic.....	26
B. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer: une altération initiale du métabolisme cérébral chez les patients Alzheimer	30
1. Hypothèse de l'inflammation chronique	31
2. Hypothèse de l'hypo-perfusion chronique	32
3. Hypothèse du stress oxydatif.....	32
4. Hypothèse de la dysfonction mitochondriale	33
5. Hypothèse de la dysfonction membranaire	33
6. Hypothèse de la dysfonction métabolique énergétique	34
7. Conclusion.....	38
C. Imagerie des maladies neuro-dégénératives : analyse de la morphologie et spectroscopie par résonance magnétique.....	39
1. Morphologique	39
2. Métabolique.....	40
III. LA SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE MULTINUCLEAIRE ...	47
A. La Spectroscopie par Résonance Magnétique du proton : SRM ¹ H.....	47
1. Principe.....	47
2. Les techniques SRM.....	48
3. Métabolites étudiés	54
B. La spectroscopie phosphore 31 – SRM ³¹ P.....	56
1. Principe et Technique	56
2. Métabolites étudiés	57

C.	Post-traitement	58
1.	Traitement du signal	58
2.	Analyse du spectre.....	58
IV.	PROBLEMATIQUE.....	61
V.	DESCRIPTION DE L'ETUDE	63
A.	Hypothèses	63
B.	Objectifs	63
1.	Objectif principal.....	63
2.	Critère de jugement principal	63
C.	Matériels et Méthodes	64
1.	Type de l'étude	64
2.	Modalités de recrutement et calendrier de l'étude.....	64
3.	Evaluations cliniques.....	68
4.	IRM : acquisition et post-traitement.....	69
5.	Variables enregistrées.....	73
6.	Plan d'analyse statistique.....	73
VI.	RESULTATS	75
A.	Caractéristiques générales des patients	75
B.	Résultats de l'objectif principal.....	75
1.	SRM- ¹ H.....	77
2.	SRM- ³¹ P.....	80
VII.	DISCUSSION.....	85
A.	Résultats chez les patients MA prodromale	85
1.	SRM ¹ H.....	85
2.	SRM ³¹ P.....	86
B.	Résultats chez les patients MA probable.....	87
1.	SRM ¹ H.....	87
2.	SRM ³¹ P.....	88
C.	Résultats chez les patients TAD.....	89
1.	SRM ¹ H.....	90
2.	SRM ³¹ P.....	90
D.	Limites et perspectives	91
1.	Age moyen des sujets de l'étude	91

2. La problématique de la quantification spectroscopique relative	91
3. Effectif de l'étude	92
4. Résolution spectrale.....	93
VIII. CONCLUSION	94
SERMENT.....	107

LISTE DES ABREVIATIONS

CCP : Cortex Cingulaire Postérieur

Cho : Choline

Cr : Créatine

DCL : Démence à corps de Lewy

DFT : Démence fronto-temporale

Glx : Complexe Glutamine-Glutamate-GABA

HAS : Haute Autorité de Santé

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Lac : Lactates

Lip : Lipides

MA : Maladie d'Alzheimer

MCI : Mild Cognitive Impairment

mI : myo-Inositol

NAA : N-Acetyl-Aspartate

ppm : parties par millions

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SRM : Spectroscopie par résonance magnétique

SRM-³¹P : Spectroscopie par résonance magnétique du Phosphore

SRM-¹H : Spectroscopie par résonance magnétique du Proton

TAD : Troubles anxio-dépressifs

TE : Temps d'écho

I. INTRODUCTION

La plainte mnésique est symptôme fréquemment rencontré en consultation mémoire, notamment dans les centres spécialisés CMRR (Centres de Mémoire de Ressources et de Recherche).

Considérée le plus souvent comme un reflet du vieillissement normal par la plupart des individus, elle peut cependant être le témoin d'une pathologie organique (tumeur cérébrale), neuro-dégénérative (Maladie d'Alzheimer, démences) ou d'un état psychologique sous-jacent (dépression, troubles anxieux) [147]. Les uns comme les autres justifient un traitement et une prise en charge adaptés.

La maladie d'Alzheimer (MA) représente la principale cause de démence par maladie neuro-dégénérative [6] et le prototype le plus connu de plainte mnésique pathologique. Avec une prévalence en augmentation régulière, la maladie d'Alzheimer représente un enjeu majeur de santé publique [146]. Elle touche près d'un million de personnes en France. Sa morbidité (perte d'autonomie pour le patient ainsi que la souffrance qui en découle pour les aidants) et son coût socio-économique (soins chroniques onéreux au domicile ou en institution) sont importants.

La cause de la maladie d'Alzheimer n'est pas identifiée mais la cascade biologique conduisant à la mort progressive des neurones est de mieux en mieux connue et certains facteurs de risques comme le portage de l'homozygotie pour l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E ont fait l'objet de plusieurs études ces dernières années.

Aujourd'hui, les principaux écueils dans la prise en charge de cette maladie sont d'une part la difficulté à établir un diagnostic, même de MA probable, devant les différents degrés de sévérité de l'atteinte clinique et le recouvrement clinico-radiologique avec d'autres pathologies neurodégénératives (telles que la démence fronto-temporale ou encore la démence vasculaire) et d'autre part, le caractère tardif de ce diagnostic qui survient le plus souvent lors de la phase de démence sévère.

Afin d'approcher le diagnostic, différents éléments cliniques (test neuropsychologiques) et para-cliniques (imagerie morphologique IRM, imagerie métabolique nucléaire, biochimie du

liquide céphalo-rachidien) sont à la disposition du clinicien. Ces éléments associés permettent d'obtenir un diagnostic de haute probabilité [15] dans un nombre limité de cas. Le diagnostic de certitude repose quant à lui sur la biopsie cérébrale avec étude anatomopathologique, non envisageable en pratique courante. Aujourd'hui, l'enjeu majeur est donc de pouvoir proposer une amélioration des performances diagnostiques, notamment de l'imagerie.

Pour ce faire, il est indispensable de mieux connaître les substrats anatomiques et les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à la neuro-dégénérescence dans la MA, et ce de façon précoce, afin d'éviter et/ou retarder l'apparition et la progression clinique de cette dernière. En ce sens, l'imagerie donnant accès au métabolisme cérébral telle que la spectroscopie par résonance magnétique (SRM) semble être un outil intéressant, encore peu utilisé, pour l'exploration et la caractérisation des démences neuro-dégénératives : elle permet notamment l'exploration du métabolisme phosphorylé qui apparaît comme un élément clé de la physiopathologie de la MA. Plusieurs études ont déjà été réalisées dans cette optique, retrouvant parfois des résultats contradictoires mais semblant permettre l'émergence « de signatures métaboliques spectrales » de maladies neuro-dégénératives. De plus, cette technique, couplée à l'imagerie morphologique courante, permet d'étudier les modifications métaboliques en fonction de régions cérébrales d'intérêt.

De ce fait, nous proposons une étude descriptive, monocentrique, prospective et comparative des modifications métaboliques cérébrales chez des patients souffrant de troubles cognitifs légers consultant dans le cadre d'une plainte mnésique. Elle aura pour particularité d'explorer de façon concomitante la spectroscopie proton et phosphore se distinguant ainsi des études déjà publiées. Elle portera sur le Cortex Cingulaire Postérieur (CCP), région reconnue dans la littérature pour son caractère accessible et fiable pour la réalisation de mesures spectroscopiques.

Ce travail de thèse consiste à mettre en évidence des modifications métaboliques cérébrales en SRM multi-noyaux (proton et phosphore) au niveau du CCP chez des patients venant consulter pour une plainte mnésique et souffrant de troubles cognitifs légers. Elle permettra également, en fonction des sous-groupes de patients étudiés (MA, MCI, Troubles psychiatriques anxio-dépressifs) de rechercher des profils spectroscopiques diagnostiques.

Cette étude a été réalisée au sein du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Poitiers en collaboration avec le centre de mémoire de ressource et de recherche (CMRR), le service

d'imagerie clinique du CHU de Poitiers, les services de neurologie et gériatrie du CHU de Poitiers, et l'équipe DACTIM-MIS CNRS 7348 du laboratoire I3M.

Pour une meilleure compréhension de cette étude, il est nécessaire, dans un premier temps de définir la plainte mnésique et son champ d'étude, d'appréhender la nosographie et la physiopathologie de la démence, de la MA et du MCI, et dans un second temps d'étudier la place de l'imagerie dans la prise en charge de ces symptômes et pathologies.

II. GENERALITES, NOTIONS ELEMENTAIRES ET ETAT DE L'ART

A. Plainte mnésique, maladie d'Alzheimer et Mild Cognitive Impairment

Cela fait plus d'un siècle qu'a été découverte la maladie d'Alzheimer et c'est tout récemment, au cours de cette dernière décennie que des progrès significatifs ont été réalisés sur le plan diagnostique dans la MA notamment avec l'apparition et l'étude de bio-marqueurs.

En effet, le diagnostic de MA ne pose généralement pas de problème à un stade avancé, mais c'est à sa phase prodromale qu'il devient plus complexe : la multiplicité des critères diagnostiques proposés a entraîné des pratiques hétérogènes et des diagnostics à un stade trop tardif.

L'enjeu des bio-marqueurs au 21^{ème} siècle prend donc toute son importance dans l'établissement d'un diagnostic précoce et précis d'une MA au stade prodromale.

Afin de comprendre l'enjeu de ce diagnostic, il semble intéressant de revenir sur l'historique de la maladie d'Alzheimer, seule « maladie de l'oubli » au début du 20^{ème} siècle, qui a conduit au prototype de « l'oubli pathologique » et de la différencier des autres démences rencontrées dans le cadre d'une plainte mnésique.

1. Historique de la maladie d'Alzheimer

En 1907, la maladie d'Alzheimer a été identifiée par le psychiatre et neuro-pathologiste allemand Aloïs Alzheimer (1864-1915). Il était en charge d'une patiente de 51 ans, Auguste Deter, admise à l'Hôpital de Frankfort pour « démence ». Elle présentait des troubles neurologiques multiples à type de troubles de la mémoire, mutisme, désorientation et hallucinations. Après la mort de celle-ci, Alzheimer pratiqua alors l'autopsie de son cerveau et décrivit les deux lésions neuro-pathologiques principales de la maladie d'Alzheimer : les plaques séniles (plus tard appelées dépôts amyloïdes) et les dégénérescences neuro-fibrillaires. A l'occasion de la 37^{ème} Conférence des psychiatres allemands (à Tübingen,

Allemagne), le 4 novembre 1906, il présenta ses résultats et conclut alors à une « maladie particulière du cortex cérébral » [5].

Trois ans plus tard, en 1910, le nom de « maladie d'Alzheimer » fut donné à cette pathologie. Deux autres scientifiques participèrent à cette découverte : le psychiatre et neuro-pathologiste tchèque Oskar Fischer (1876-1942) qui avait décrit la présence des plaques séniles dans le cerveau d'une douzaine de patients âgés atteints de démence, et le médecin italien Gaetano Perusini (1879-1915).

La dégénérescence observée initialement par Aloïs Alzheimer est décrite comme une démence rare affectant des personnes jeunes. Cette pathologie sera réservée pendant plusieurs dizaines d'années à une série de cas très limitée. Pour les sujets plus âgés, on préférera alors user du terme de « démence sénile » considérée comme une conséquence naturelle du vieillissement.

C'est ensuite grâce au développement technologique, notamment de nouveaux outils d'analyse, tels que la microscopie ou la coloration des coupes histologiques, que d'autres neurologues et psychiatres ont pu plus précisément étudier cette maladie et de la définir en tant qu'entité clinique.

Dans les années 80, les constituants biologiques des deux lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer ont été identifiés : la protéine bêta-amyloïde ($A\beta$) a été mise en évidence en 1984 par le pathologiste américain George Glenner comme étant le constituant majeur des plaques séniles [34]. Le belge Jean-Pierre Brion, quant à lui, a mis en évidence en 1985 la présence de la protéine Tau anormalement phosphorylée accumulée dans les dégénérescences neurofibrillaires [10].

Alors qu'on distinguait encore les démences dites « pré-séniles » des démences « séniles », la « maladie d'Alzheimer » englobe une pathologie plus vaste qui correspond à une altération durable de la mémoire non tenue comme la conséquence logique du vieillissement de l'individu.

Dans les années 90, plusieurs éléments de susceptibilité génétiques sont identifiés au sein de « familles de patients Alzheimer » : le gène APP situé sur le chromosome 21, les gènes PS1 et PS2, respectivement situés sur les chromosomes 1 et 14. Ces gènes mutés sont responsables de formes familiales précoces de la maladie (survenant en général avant 60 ans). En 1993,

c'est l'allèle Apoε4 qui est rapporté comme principal facteur de susceptibilité génétique dans le développement de la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer : celui-ci constitue un facteur de risque cependant non suffisant pour développer à lui-seul la maladie.

Mais toutes ces découvertes n'ont pas encore permis d'aboutir à un traitement. Les quatre médicaments actuellement sur le marché, à visée uniquement symptomatique, n'empêchent pas la progression de la maladie :

- Le Donépézil (*Aricept*®), la Rivastigmine (*Exelon*®), la Galantamine (*Reminyl*®), inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, empêchent la dégradation de l'acétylcholine, neurotransmetteur impliqué dans de nombreux processus synaptiques et diminué dans la Maladie d'Alzheimer
- La Mémantine (*Exiba*®) bloque quant à elle les récepteurs post-synaptiques NMDA, jouant un rôle dans la plasticité synaptique, et protège le neurone des excitations délétères par hyper-activation du neurotransmetteur glutamate.

Ces quatre médicaments ont démontré un effet sur la cognition à court terme mais l'apparition d'effets indésirables (cardiovasculaires, digestifs...) a conduit la Haute Autorité de Santé (HAS) à décider de ne plus les prendre en charge financièrement en 2018.

Une autre molécule prometteuse, découverte en 2014 par 3 laboratoires français de Caen et Montpellier est en cours de développement : le Donécopride avec des expérimentations sur le petit animal encourageantes.

2. Prévalence, Incidence

Représentant plus de 70% de l'ensemble des démences de la personne âgée , et avec une prévalence en augmentation régulière, la maladie d'Alzheimer représente un enjeu majeur de santé publique [146]. Elle touche près d'un million de personnes en France et ce nombre ne cesse d'augmenter du fait de l'allongement de l'espérance de vie de la population (rapport OPEPS, 2005, [148]). Sa morbidité (perte d'autonomie pour le patient ainsi que la souffrance qui en découle pour les aidants) et son coût socio-économique (soins chroniques onéreux au domicile ou en institution) sont importants.

La prévalence de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées augmente fortement avec l'âge. Selon l'étude PAQUID, en France elle est estimée à 17,8 % au-delà de 75 ans [101].

Selon l'étude européenne de Fratiglioni L et al [31], l'incidence de la maladie, varie selon les tranches d'âge : elle est par exemple de 2 personnes atteintes pour 1 000 personnes/année entre 65 et 69 ans, contre 70 pour 1 000 personnes/année après 90 ans. Le nombre de nouveaux cas est estimé à plus de 225 000 personnes chaque année.

D'ici 2050, le nombre de personnes touchées par une démence (Maladie d'Alzheimer et apparentées) devrait atteindre plus de 1 800 000 cas, représentant 9,6% des plus de 65 ans et 6,2% de la population active.

Dans le monde, on estime à 24,3 millions de cas de démence, et près de 4,6 millions de nouveaux cas chaque année [26]. Ce nombre de cas va doubler tous les 20 ans, atteignant plus de 80 millions de cas en 2040.

3. Facteurs de risques

Les causes de la maladie d'Alzheimer ne sont pas encore élucidées. La plupart des cas de maladie d'Alzheimer sont qualifiés de « sporadiques » et ne sont donc pas héréditaires. Il a cependant été identifié certains facteurs de risques détaillés ci-dessous.

Par ailleurs, il existe de rares formes « familiales » : environ 0.1% des cas de maladie d'Alzheimer sont des formes génétiques familiales (*Early onset familial Alzheimer's disease*, transmission autosomique dominante) avec un début des symptômes habituellement précoce avant 65 ans [8].

a) Non environnementaux (non modifiables) :

❖ Age

La maladie d'Alzheimer ne fait pas partie du processus normal du vieillissement, mais l'âge est le principal facteur de risque connu de la maladie d'Alzheimer [99]. Il a été constaté que la prévalence et donc le risque de développer une maladie d'Alzheimer augmente considérablement avec l'âge.

Il est bien établi que le vieillissement peut altérer les mécanismes d'auto-réparation de l'organisme, y compris au sein du système nerveux central. En outre, la plupart des facteurs de risque cardio-vasculaires (cf. ci-dessous) augmentent avec l'âge, comme l'hypertension artérielle, les maladies cardiaques et le taux élevé de cholestérol.

❖ Sexe

A partir des données de la prévalence, il a été décrit que les femmes étaient plus fréquemment touchées par la maladie d'Alzheimer que les hommes. Ce résultat peut s'expliquer par l'espérance de vie plus longue des femmes comparativement aux hommes, permettant à celle-ci de développer les stades avancés de la maladie. Des études ont montré que cette observation est à moduler selon l'âge : l'incidence de la maladie d'Alzheimer n'est plus élevée chez les femmes qu'après 80 ans [63].

❖ Génétiques

L'allèle Apoε4 du gène ApoE (gène codant pour un transporteur de lipide se trouvant sur le chromosome 9) est considéré comme le facteur de risque génétique le plus important de la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer. Être porteur d'un allèle Apoε4 augmente le risque de développer une maladie d'Alzheimer par 3, et par 15 si la personne est porteuse des 2 allèles Apoε4/Apoε4. Malgré tout, l'Apoε4 reste un facteur de risque génétique et il n'est pas suffisant pour promouvoir à lui seul la maladie. D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé [149], le génotypage de l'apolipoprotéine E n'est recommandé ni comme test de dépistage de la maladie d'Alzheimer, ni comme test diagnostique complémentaire de la maladie d'Alzheimer.

Depuis 2008, de grandes études d'analyse du génome entier ont été réalisées sur un large nombre de personnes malades et non malades (études GWAS *Genome Wide Association Studies* [16, 72, 100, 115]). Ces travaux ont permis de mettre en évidence plusieurs gènes de prédisposition aux formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer : les gènes CLU, CR1 (impliqué dans le métabolisme de la protéine Aβ), PICALM (mécanisme d'endocytose) et BIN1 (modulateur des Tau-pathies). Tous ces nouveaux facteurs de risque génétiques vont permettre de mieux comprendre les causes, encore inconnues, des formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer.

b) Environnementaux (modifiables) :

❖ Niveau d'éducation

Le niveau d'éducation : il est souvent associé à un risque plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer, mais il n'est pas toujours retrouvé dans la littérature [7, 109]

Il semblerait que les personnes ayant un haut niveau d'étude ont une plus grande capacité de réserve cérébrale qui leur permettrait d'exprimer leur maladie de manière différente [84]. Ainsi, les études de cohortes de patients-malades ont montré que les personnes ayant un haut niveau d'éducation étaient plus performantes à certains tests neuropsychologiques que les personnes avec un bas niveau d'étude, du fait de leur capacité à trouver des stratégies « compensatrices » de la perte de certaines fonctions [23]. Les personnes avec un bas niveau d'étude seraient plus facilement repérées et diagnostiquées à partir des mêmes tests cognitifs.

❖ Tabac

Les méta-analyses rapportées dans le World Alzheimer Report publié en 2014 [99] portant sur un grand nombre de personnes ont montré que la prise de tabac cumulée (évaluée en nombre de paquets-années) accélère le déclin cognitif, et est un facteur de risque de développer une démence et une maladie d'Alzheimer (avec des risques relatifs allant de 1.52 à 1.55 pour des patients fumeurs *versus* non-fumeurs)

❖ Facteurs de risque cardio-vasculaires

D'autres facteurs de risque vasculaires et médicaux jouent également un rôle dans le déclin des fonctions cognitives et/ou le risque de développer la maladie d'Alzheimer : l'hypertension artérielle, le diabète, la dyslipidémie et l'obésité.

- **Hypertension artérielle :** la présence d'une hypertension artérielle (supérieure à 140/90 mmHg) à partir de 40 ans est significativement liée à l'apparition de toute démence en fin de vie (essentiellement de type démences vasculaires). Bien que le lien entre hypertension artérielle et incidence de la maladie d'Alzheimer ne soit pas clairement établi, il est communément admis qu'une pression sanguine élevée favorise de déclin cognitif, probablement par l'augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux.

- **Diabète :** le diabète de type 2 est significativement associé à un risque élevée (RR entre 1.4 et 2 selon les études [99]) de démence, particulièrement les démences vasculaires.
- **Dyslipidémie :** les personnes qui présentent un taux élevé de cholestérol total dans la quarantaine sont plus susceptibles, en moyenne, de développer une maladie d'Alzheimer ou une maladie apparentée en comparaison des sujets ayant un taux de cholestérol total normal. La prise de statines diminue le risque de développer un trouble cognitif.
- **L'obésité et le manque d'activité physique :** ce sont des facteurs de risque classiques cardio-vasculaires. Bien que les études n'aient pas permis de démontrer un lien entre ces facteurs de risque et la survenue d'une démence , ceux-ci méritent d'être pris en charge dans la réduction globale du risque cardio-vasculaire [150].

4. Définitions cliniques

a) Plainte mnésique, du normal au pathologique

Depuis une vingtaine d'années, la prévalence croissante des troubles de la mémoire, tels que la maladie d'Alzheimer ou encore les démences vasculaires, a fait de l'oubli un véritable symptôme. Pourtant, l'oubli, volontaire ou non, est également un processus physiologique, indispensable au bon fonctionnement de la mémoire. En effet, il est nécessaire à l'homéostasie mnésique du cerveau, permettant une sélection des informations à conserver de celles qu'il est possible d'éliminer (détails secondaires non pertinents) afin de ne pas « saturer » inutilement la réserve cognitive. L'oubli est donc indispensable à la qualité de la hiérarchisation et de l'organisation du mécanisme de stockage qui fait suite à l'encodage.

L'oubli, qui concerne volontiers la mémoire épisodique, reste physiologique tant qu'il reste adapté et sporadique.

Il devient pathologique lorsqu'il concerne des pans entiers de mémoire sémantique ou épisodique et prend alors le terme médical d'amnésie.

La plainte mnésique n'est donc qu'un symptôme, et comme tout symptôme, celui-ci comporte une part de subjectivité. La plainte mnésique est ressentie soit par le patient, soit par son entourage comme une défaillance inhabituelle de la mémoire du sujet comparativement à son état antérieur.

Elle peut être le témoin du vieillissement cérébral physiologique mais peut également être le mode d'expression d'une pathologie organique (tumeur cérébrale), inflammatoire (sclérose en plaque), neuro-dégénérative (il s'agit du mode le plus courant d'expression clinique d'une démence débutante) ou d'un état psychologique sous-jacent (dépression, troubles anxieux) [147].

Depuis la description de l'oubli bénin et de l'oubli malin par *Kral et al* en 1962 [59], de multiples définitions de troubles mnésiques ont été proposées sans qu'on ne puisse aboutir à un réel consensus. La plainte mnésique est un symptôme complexe regroupant des phénomènes à la fois sociaux (place de la mémoire dans notre société, crainte de la maladie d'Alzheimer, ou tout simplement du vieillissement), psychologiques (image de soi, anxiété, dépression) et des modifications objectives de la mémoire. En ce sens, la plainte mnésique n'est pas définie uniquement par les performances aux tests neuropsychologiques.

Avant de pouvoir classer cette plainte mnésique comme une traduction physiologique du vieillissement cérébral, il est indispensable de procéder à un examen clinique adapté. En effet, l'analyse des caractères sémiologiques de la plainte mnésique permet le plus souvent de différencier les plaintes suspectes de révéler une démence (maladie d'Alzheimer et autres démences neuro-dégénératives) ou une dépression, des autres plaintes, en particulier des plaintes dites bénignes.

La première étape de l'analyse diagnostique repose donc sur un interrogatoire (du patient et de son entourage) évaluant la nature de la plainte et son retentissement dans la vie quotidienne. Ces deux éléments sont essentiels à l'évaluation et la catégorisation de cette plainte mnésique. En effet, la nature de la plainte orientera vers une MA (trouble de la mémoire sémantique et épisodique), une maladie de Parkinson ou de Huntington (mémoire procédurale), ou encore une dépression (trouble de la mémoire à court terme, trouble de la concentration), tandis que la quantification de son retentissement sur les activités de la vie quotidienne évaluera son stade d'avancée, sa gravité.

L'existence de troubles du comportement est un élément important de l'anamnèse, à rechercher par l'interrogatoire s'il n'est pas signalé spontanément.

Un premier bilan cognitif permet d'aider à différencier les patients souffrant déjà de démence avérée, des sujets « normaux » et des patients ayant des troubles plus subtils qui nécessiteront un bilan plus approfondi en « consultation mémoire ».

b) Démence

La démence est un syndrome défini par la présence simultanée des deux critères suivants (collège des enseignants de neurologie) :

- une **altération durable d'une ou plusieurs fonctions cognitives** (mémoire, attention, langage, etc.) **et/ou comportementales** (personnalité, affects, etc.)
- ces troubles sont suffisamment sévères pour entraîner une **altération de l'autonomie dans la vie quotidienne** [15].

Le DSM-5, cinquième édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, publié en 2013 par l'American Psychiatric Association (APA) et constituant la dernière révision majeure du DSM-IV (traduction française parue en 2015) définit la démence, ou trouble neurocognitif majeur, de la façon suivante :

- A. Mise en évidence d'un **déclin cognitif significatif** par rapport au niveau de performance antérieur dans un domaine cognitif ou plus (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémoire, langage, perception-motricité ou cognition sociale) sur la base :
1. d'une préoccupation de l'individu, d'un informateur bien informé, ou du clinicien quant à un déclin significatif de la fonction cognitive ; et
 2. d'un déficit de la performance cognitive, de préférence documenté par des tests neuropsychologiques standardisés ou, en leur absence, une autre évaluation clinique quantifiée.
- B. Les déficits cognitifs **interfèrent avec l'indépendance dans les activités quotidiennes** (c.-à-d., au minimum, besoin d'aide pour les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne telles que le paiement des factures ou la gestion des médicaments).
- C. Les déficits cognitifs ne se produisent **pas exclusivement dans le cadre d'un délirium**.

D. Les déficits cognitifs ne sont **pas mieux expliqués par un autre trouble mental** (par exemple, le trouble dépressif majeur, la schizophrénie).

Ainsi la plainte mnésique évoquée précédemment peut constituer un mode d'entrée dans une démence, mais une démence n'est pas forcément caractérisée par une plainte mnésique.

Les causes de démences sont dominées par les maladies neuro-dégénératives (70 à 90 % des démences) dont la maladie d'Alzheimer représente la principale étiologie (plus de 70 % des démences neuro-dégénératives) [6].

c) **Maladie d'Alzheimer**

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des démences du sujet âgé (mais également de toutes les démences confondues). La première plainte classiquement rapportée par les patients atteints de MA est un trouble de la mémoire de type épisodique.

Elle se manifeste donc sous la forme d'une démence, précoce, d'évolution rapide généralement en 3 phases évolutives (*figure 1*) :

- La **phase pré-démentielle** (également appelée phase prodromique), précèdent le début des signes cliniques où tout du moins le début du retentissement de la maladie sur les activités quotidiennes. Les patients restent, à cette phase, autonomes pour la plupart des gestes de la vie quotidienne. Sur le plan clinique, c'est l'atteinte de la mémoire épisodique (mémoire d'épisodes, d'évènements vécus par le sujet, pour lesquels il ne peut rappeler le contexte spatio-temporel et émotionnel de survenue) et notamment sa phase de consolidation, qui constitue le principal symptôme. Il s'agit alors d'une plainte mnésique à type d'oubli à mesure (échec de l'épreuve des 5 mots) accompagné d'une anosognosie de la part du patient, source d'inquiétude pour l'entourage. Le terme de « Mild Cognitive Impairment » (MCI) de type amnésique développé ci-dessous, ou trouble cognitif léger, est souvent utilisé, comme synonyme de possible état pré-démence (phase prodromique).

- La **phase de démence** (légère à sévère) de la maladie aussi appelée phase d'état de la maladie correspond généralement au moment du diagnostic : les signes cliniques sont installés, et le retentissement est suffisamment sévère pour amener le patient ou sa famille à consulter. L'autonomie du patient est altérée pour les gestes quotidiens. En

sus des troubles mnésiques initiaux, apparaît une atteinte plus ou moins marquée des fonctions instrumentales (aphasie, apraxie, agnosie) ainsi que des fonctions exécutives, reflétant l'extension de l'atteinte cérébrale aux régions corticales associatives (cortex préfrontal, pariétal, temporal externe)

- La **phase de démence très sévère** : conduisant généralement à l'institutionnalisation des patients devant une perte d'autonomie totale. Cette phase précède la fin de vie et survient en moyenne 7 à 8 ans après la détection des premiers symptômes de la maladie. S'ajoutent au troubles mnésiques et exécutifs, des troubles du comportement (agitation, apathie), du sommeil, de l'appétit, des hallucinations ainsi que d'autres troubles neurologiques (syndromes pyramidal, extrapyramidal, troubles de la marche, myoclonie). La cause du décès est le plus souvent une complication de l'état grabataire : infections, chute, alitement prolongé...

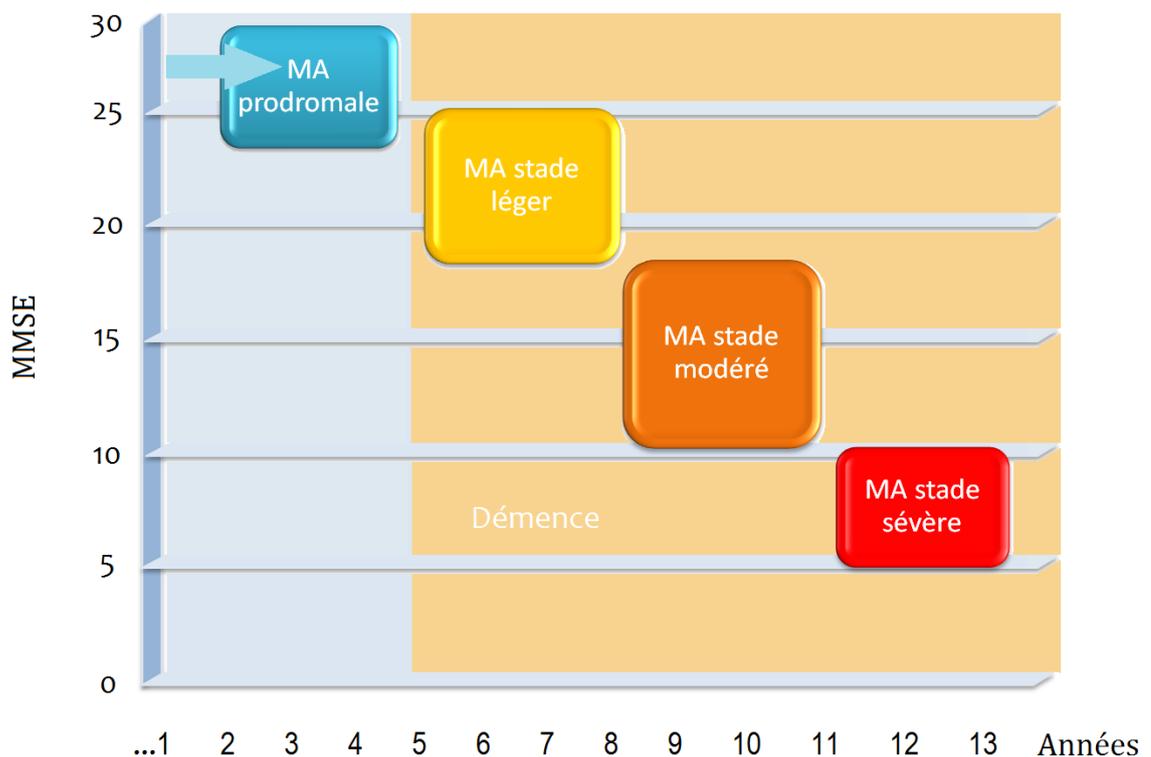


Figure 1 : Histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est, selon les critères diagnostiques du DSM-5 (1), un trouble neurocognitif léger (déficit cognitif léger, voir plus bas) ou majeur (démence) caractérisé par un déclin de la mémoire et de la capacité d'apprentissage avec un début insidieux et une progression graduelle des symptômes cognitifs et comportementaux.

Dans le trouble neurocognitif léger, l'indépendance de la personne est maintenue, ce qui n'est plus le cas dans le trouble neurocognitif majeur.

Voici les critères selon le DSM-5 :

- A. Les critères du trouble neurocognitif majeur (démence) ou du trouble neurocognitif léger sont rencontrés.
- B. Début insidieux et progression graduelle d'une déficience dans un ou plusieurs domaines cognitifs (pour le trouble neurocognitif majeur, au moins deux domaines).
- C. Les critères suivants pour la maladie d'Alzheimer probable ou possible sont rencontrés :

- Pour le trouble neurocognitif majeur :

La maladie d'Alzheimer probable est diagnostiquée si une des conditions suivantes est présente ; autrement, la maladie d'Alzheimer possible doit être diagnostiquée.

1. Évidence d'une mutation génétique responsable de la maladie d'Alzheimer selon l'histoire de la famille ou des tests génétiques.
2. Les trois éléments suivants sont présents :
 - a. Évidence claire d'un déclin de la mémoire et de l'apprentissage et d'au moins un autre domaine cognitif (basée sur l'histoire détaillée ou des tests neuropsychologiques).
 - b. Déclin progressif régulier de la cognition, sans plateaux prolongés.
 - c. Aucune évidence d'étiologie mixte (c'est-à-dire, absence d'autres maladies neuro-dégénératives ou cérébro-vasculaires, ou d'une autre maladie neurologique, mentale ou systémique ou d'une condition susceptible de contribuer au déclin cognitif).

- Pour le trouble neurocognitif léger :

La maladie d'Alzheimer probable est diagnostiquée s'il y a évidence d'une mutation génétique responsable de la maladie d'Alzheimer provenant de tests génétiques ou des antécédents familiaux.

La maladie d'Alzheimer possible est diagnostiquée s'il n'y a pas d'évidence d'une mutation génétique responsable de la maladie d'Alzheimer provenant de tests génétiques ou de l'histoire de la famille, et les trois des éléments suivants sont présents :

1. Évidence claire de déclin de la mémoire et de l'apprentissage.
2. Déclin progressif régulier de la cognition, sans plateaux prolongés.
3. Aucune évidence d'étiologie mixte (c'est-à-dire, absence d'autres maladies neuro-dégénératives ou cérébro-vasculaires, ou d'une autre maladie neurologique, ou systémique ou d'une condition susceptible de contribuer au déclin cognitif).

D. La perturbation n'est pas mieux expliquée par une maladie cérébrovasculaire, une autre maladie neurodégénérative, les effets d'une substance ou d'un autre trouble mental, neurologique ou systémique.

On notera quelques différences avec le DSM-IV : Le DSM-5 ayant introduit un nouveau diagnostic de Trouble neurocognitif léger, les deux niveaux (MA probable et possible) de la maladie ne se superposent pas exactement aux définitions précédemment utilisées. Les déficiences cognitives sont aussi spécifiées différemment.

Le DSM-5 ayant entraîné depuis quelques années de nombreuses divergences d'experts notamment entre les rédacteurs du DSM-IV et ceux du DSM-5, Le National Institute of Mental Health (NIMH) américain réoriente ses recherches en se détachant du DSM [45] : son directeur, Thomas Insel, rappelle que malgré la force du DSM pour établir un langage commun pour décrire la psychopathologie, la faiblesse de cet ouvrage est le manque de validité scientifique : les diagnostics du DSM sont en effet basés sur un consensus concernant des ensembles de symptômes cliniques et ils ne reposent sur aucune mesure de laboratoire objective, souligne-t-il. Le NIMH a donc lancé le projet *Research Domain Criteria* afin d'intégrer l'imagerie, la science cognitive, la génétique et d'autres niveaux d'information dans le but de jeter les bases d'un nouveau système de classification. Ce nouveau système nosologique se doit d'être basé, selon lui sur les données de la recherche émergente.

En ce sens, il semble essentiel de rappeler les critères du NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/ Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, 1984, *McKhann et al*) encore très largement répandus pour poser le diagnostic de MA.

Ces critères permettent de poser le diagnostic de maladie d'Alzheimer en maladie possible, probable ou certaine. Cependant les critères de *McKhann et al.* ont une sensibilité globalement satisfaisante pouvant atteindre jusqu'à 100 % (en moyenne 81 % sur l'ensemble des études), mais une spécificité plutôt faible (avec une moyenne sur l'ensemble des études de l'ordre de 70 %) pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable avec confirmation post mortem [58]. Ils ont alors bénéficié d'une mise à jour en 2007 par l'équipe de *Dubois et al* [22] (*Encadré 1*) :

Encadré 1 : Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer probable (d'après Dubois et coll., 2007)

Maladie d'Alzheimer probable (Critère A + l'un ou plusieurs des critères secondaires B, C, D ou E)

Critère majeur : A. Un trouble de mémoire épisodique initial, constitué par :

- Des troubles de mémoire fonctionnels progressifs rapportés par le patient ou l'entourage depuis au moins six mois
- La mise en évidence d'un trouble de mémoire épisodique significatif dans les tests avec un déficit de rappel non significativement amélioré ou non normalisé en situation d'indigage ou de reconnaissance, alors que l'encodage initial de l'information a été contrôlé
- Les troubles de la mémoire épisodique peuvent être isolés ou associés à d'autres troubles cognitifs

Critères secondaires

B. Une atrophie des structures temporales internes :

- Atrophie hippocampique, entorhinale ou amygdalienne
- Mise en évidence en IRM par échelle visuelle qualitative ou par volumétrie quantitative, en référence à des sujets témoins de même âge

C. Une modification du taux de biomarqueurs dans le LCR :

- Diminution des taux d'A β 1-42 et/ou augmentation de la concentration totale de protéine Tau ou de phospho-Tau
- Modification de tout autre marqueur validé dans le futur

D. Un profil spécifique à la TEMP ou à la TEP :

- Diminution du métabolisme du glucose dans les régions temporo-pariétales bilatérales
- Toute autre anomalie de distribution de ligand validé dans l'avenir

E. Une mutation autosomale dominante dans la famille directe

Critères d'exclusion : Ils peuvent être liés :

1) Au mode d'installation :

- Début brutal
- Survenue précoce de troubles de la marche, de crises comitiales, de troubles comportementaux

2) À la présentation clinique :

- Déficit neurologique focal : hémiparésie, troubles sensoriels, déficit du champ visuel
- Signes extrapyramidaux précoces

3) À l'existence de conditions médicales pouvant rendre compte, à elles seules, des troubles de mémoire ou cognitifs :

- Démences non Alzheimer
- Dépression majeure
- Pathologie cérébro-vasculaire
- Troubles métaboliques ou toxiques
- Anomalies IRM en FLAIR ou en T2 dans la région temporale interne, évoquant une atteinte infectieuse ou vasculaire

Critères pour la maladie d'Alzheimer définie/certaine : La maladie d'Alzheimer est considérée comme définie si les deux critères suivants sont présents :

- Le critère majeur A
- L'existence d'une preuve histologique (biopsie corticale ou autopsie) ou génétique (mutation génique sur le chromosome 1, 14 ou 21) de maladie d'Alzheimer

Par ailleurs ont disparus de la mise à jour des critères du NINCDS-ADRDA le terme de MA possible :

Le diagnostic clinique de la **maladie d'Alzheimer possible** peut être porté :

- sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, et en présence de formes atypiques dans leur mode de début, leur présentation clinique ou leur évolution
- en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence

Dans le cadre de la recherche clinique ce diagnostic peut être retenu lorsqu'un déficit cognitif sévère est isolé et s'aggrave progressivement en l'absence d'une cause identifiable

d) MCI, MA prodromale

Le MCI (*Mild Cognitive Impairment*) est un syndrome défini par l'association d'une plainte cognitive, d'un trouble cognitif objectivé par une évaluation neuropsychologique contrastant avec une autonomie préservée dans l'exécution des tâches de la vie quotidienne [73–75, 114].

Sa prévalence chez les adultes de plus de 65 ans varie de 3 à 19%. Un certain nombre de ces patients progresseront vers une maladie d'Alzheimer à un stade démentiel dans les 5 ans [127]. Mais tous les patients étiquetés «MCI» n'évoluent pas vers une démence de type Alzheimer : certains restent stables ou s'améliorent, d'autres progressent vers d'autres maladies neuro-dégénératives ou non neuro-dégénératives [90].

Mais le terme de MCI initialement décrit en 1997 par *Petersen et al*, a rapidement rencontré des limites devant un cadre nosologique trop hétérogène. Les stades précoces de démence vasculaire et de démence à corps de Lewy peuvent aussi être précédés d'un MCI. La dépression peut également prendre le masque d'un MCI. Enfin, les études épidémiologiques révèlent que les performances cognitives de 44% de ces patients se normalisent à un an de suivi [33].

En 2004, devant cette hétérogénéité de population de patient comprise sous le terme de MCI , le concept est alors développé et deux sous types de MCI sont alors décrits : le MCI amnésique et le MCI non amnésique [93] :

- Le **MCI amnésique** (60 à 85% des cas) se caractérise par des troubles de la mémoire. Les mémoires épisodiques et prospectives sont les premières à être atteintes. Une ou plusieurs autres fonctions cognitives peuvent également être atteintes. La forme amnésique a le plus de risque d'évoluer vers la maladie d'Alzheimer. C'est pourquoi le MCI peut être considéré comme une phase de transition entre la perte de mémoire liée au vieillissement et la démence. Le pourcentage de patients souffrant de MCI qui développent réellement une maladie d'Alzheimer n'a toutefois pas été clairement défini. Plusieurs études ont abouti à des résultats divergents, allant de 4,8% par an à plus de 21%. Cette variation importante s'explique probablement en grande partie par les différentes définitions utilisées pour les patients atteints de MCI inclus dans les diverses études.
- Le **MCI non amnésique** (15 à 40% des cas) se caractérise par un trouble touchant un ou plusieurs domaines cognitifs non liés à la mémoire, comme les fonctions exécutives ou la vitesse du traitement de l'information. La mémoire reste intacte. Cette forme peut

être un précurseur d'autres formes de démence, comme la démence à corps de Lewy et la démence vasculaire, mais n'est généralement pas associée à la maladie d'Alzheimer [25].

Mais malgré cette précision nosographique, ces critères très rapidement appliqués dans les études cliniques manquent de spécificité, se traduisant par une difficulté à obtenir des groupes de patients homogènes.

En 2007, *Dubois et al* revisitent les critères diagnostiques de Maladie d'Alzheimer en introduisant la notion de bio-marqueurs (imagerie morphologique, métabolique, LCR). Ces nouveaux critères ouvrent la possibilité de poser un diagnostic de MA à un stade pré-démontiel aussi appelée MA prodromale, terme qui recouvre alors le concept de MCI de forme amnésique [22].

Plus récemment, en 2013, le DSM-5 introduit la définition de trouble neurocognitif léger, s'opposant au trouble neurocognitif majeur (qui correspond au diagnostic de démence du DSM-IV) : Le trouble neurocognitif léger n'est pas si récent : il apparaissait dans l'annexe du DSM-IV des troubles nécessitant plus d'études avant d'être reconnus. Il s'agit d'un déclin neurocognitif qui est plus sévère que l'oubli normal lié au vieillissement mais qui n'est pas aussi sévère que la démence. Les personnes qui rencontrent les critères de ce trouble sont souvent capables d'accomplir leurs tâches quotidiennes mais avec plus de temps et d'effort. Ce trouble peut évoluer vers un Trouble neurocognitif majeur (démence) dans lequel l'indépendance est compromise. Mais dans environ 25% des cas selon les auteurs, il évolue vers un retour à la normale.

Les critères du Trouble neurocognitif léger sont les suivants selon le DSM-5 :

- A. Mise en évidence d'un **déclin cognitif léger** par rapport au niveau de performance antérieur dans un domaine cognitif ou plus (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémoire, langage, perception-motricité ou cognition sociale) sur la base :
 - d'une préoccupation de l'individu, d'un informateur bien informé, ou du clinicien quant à un déclin léger de la fonction cognitive ; et

- d'un déficit léger de la performance cognitive, de préférence documenté par des tests neuropsychologiques standardisés ou, en leur absence, une autre évaluation clinique quantifiée.
- B. Les déficits cognitifs **n'interfèrent pas** avec l'**indépendance dans les activités quotidiennes** (c.-à-d., les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne telles que le paiement des factures ou la gestion des médicaments sont préservées, mais des efforts plus grands, des stratégies compensatoires, ou une accommodation peuvent être nécessaires).
- C. Les déficits cognitifs **ne se produisent pas exclusivement, dans le cadre d'un délirium**.
- D. Les déficits cognitifs **ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental** (par exemple, le trouble dépressif majeur, la schizophrénie).

5. Diagnostic

a) Démarche diagnostique face à une plainte mnésique

Il s'agit, face à une suspicion clinique, de réaliser dans un premier temps un interrogatoire et une évaluation clinique à l'aide de tests neuro-psychologiques : ainsi, pour l'évaluation d'une plainte mnésique et l'établissement d'un diagnostic précoce de la Maladie d'Alzheimer, la HAS a recommandé une évaluation initiale composée d'un entretien, d'une évaluation cognitive globale, d'une évaluation fonctionnelle, d'une évaluation thymique et comportementale, d'un examen clinique, d'une recherche des comorbidités selon les modalités suivantes [149] :

- un interrogatoire évaluant **le type et l'origine de la plainte** et reconstituant l'histoire de la maladie, le mode de début (insidieux ou non) et l'évolution progressive des troubles.
- la recherche des **antécédents médicaux** suivants : antécédents et facteurs de risque cérébro-vasculaires, antécédents psychiatriques, antécédents traumatiques, antécédents familiaux de Maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées, prise de médicaments, d'alcool ou de toxique pouvant induire ou aggraver des troubles cognitifs, antécédent de syndrome confusionnel.
- **L'évaluation du retentissement sur la vie quotidienne** à l'aide de l'échelle simplifiée des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL simplifiée)

comportant les 4 items les plus sensibles (utilisation du téléphone, utilisation des transports, prise de médicaments, gestion des finances).

- une **évaluation globale standardisée** à l'aide du *Mini-Mental State Examination* (**MMSE, annexe n°1**) dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)

En ce qui concerne les autres tests d'évaluation, la HAS précisait qu'il n'y avait pas d'accord professionnel concernant leur choix dans le cadre d'une évaluation des fonctions cognitives :

- **tests de mémoire** : épreuve de rappel des 5 mots, *Memory Impairment Screen* (MIS), RL/RI-16 etc.
- **autres tests de repérage** : test de l'horloge, tests de fluence verbale, etc.

Après cette première évaluation, il est déjà possible de séparer les plaintes mnésiques dites « bénignes », accompagnant le vieillissement cérébral physiologique, des plaintes anormales pour l'âge. Parmi celles-ci, il s'agira d'écarter à l'aide d'un bilan biologique plasmatique systématique exhaustif, des diagnostics différentiels, en particulier de démences dites « curables » (infectieuse, endocrinienne ou carencielle). De la même manière, une IRM cérébrale étudiera la morphologie, la trophicité et l'atteinte vasculaire parenchymateuse : elle s'attachera à rechercher et éliminer les diagnostics différentiels curables (hématomes sous-duraux chroniques, hydrocéphalie à pression normale) et organiques (tumeur cérébrale intra ou extra-axiale, atteinte vasculaire sévère) de démence. Enfin, cette imagerie permettra la recherche de pattern morphologiques d'atrophie cérébrale orientant vers une maladie d'Alzheimer (critère positif d'atrophie hippocampique (échelle de *Scheltens*)) ou vers d'autres types de démences neuro-dégénératives (démence fronto-temporale, démence sémantique).

Une fois cette étape clinique neuro-psychologique et paraclinique (biologie et imagerie), il est possible de classer le patient dans le groupe MCI ou trouble cognitif léger (TCL) (selon les critères du DSM-5 cités précédemment), dans le groupe des démences neuro-dégénératives (démence avérée, déclin cognitif avec retentissement sur les activités quotidiennes) ou encore dans le groupe des troubles psychiatriques (absence d'anomalie à l'imagerie, la biologie, absence de démence et présence d'un trouble anxieux ou dépressif pouvant mimer un trouble cognitif).

Le diagnostic de MA, d'élimination, reposera alors sur un faisceau d'arguments associant les signes positifs et négatifs issus des éléments précédents auxquels pourront être ajoutés au besoin les différentes modalités suivantes afin d'obtenir un diagnostic de MA possible et probable (cf encadré n°1 : critères de *Dubois et al*) auxquels on associera les biomarqueurs d'imagerie nucléaire ou de biologie du LCR détaillés ci-dessous :

- **Critères d'imagerie métabolique** (hypo-métabolisme et/ou hypo-perfusion des cortex associatifs). Les techniques récentes de neuro-imagerie telles que la TEP pour la visualisation des dépôts anormaux de substance amyloïde et de protéines Tau sont des méthodes efficaces non seulement dans la détection de la maladie au stade asymptomatique mais également dans le diagnostic différentiel avec d'autres tauopathies (paralyse supranucéaire progressive, syndrome cortico-basal et démence fronto-temporale). Cependant ces méthodes d'imagerie nucléaire ne sont pas adaptées à un dépistage aisément accessible dans la plupart des hôpitaux et ne sont que modérément appliquées dans la pratique clinique courante. De plus, leur coût est non négligeable [41, 89, 91, 122].
- **Biomarqueurs du Liquide Céphalo-Rachidien** de la pathologie Alzheimer (dosage des taux intra-thécaux des protéines Tau, Tau phosphorylée et bêta-amyloïde 42 : ce dosage, actuellement réalisé en pratique clinique diagnostique courante, reste cependant une méthode invasive nécessitant la réalisation d'une ponction lombaire [46, 66, 67, 81, 106, 136] : il permettra la recherche d'un profil typique associant une baisse de la concentration d'A β -42 et une augmentation de TAU-p.

Dans l'immense majorité des cas, l'association d'un examen clinique spécialisé (incluant le bilan précis des fonctions cognitives), d'une imagerie cérébrale par IRM et d'un bilan biologique suffit à obtenir un diagnostic de haute probabilité [15]. Le diagnostic de certitude repose quant à lui sur la biopsie cérébrale avec étude anatomopathologique, non envisageable en pratique courante.

En réalité, ces différents critères, posent divers problèmes : à un stade précoce, seuls les troubles de la mémoire sont présents, et il n'est donc pas possible de porter le diagnostic de maladie d'Alzheimer ou même de syndrome démentiel. On se reportera alors sur le diagnostic de MCI (essentiellement dans sa forme amnésique) ou de TCL (Trouble Cognitif Léger), qui, comme exposé précédemment, constituent des formes débattues d'états prédéméntiels de la MA (équivalents de MA prodromale).

Afin de simplifier et synthétiser cette nosologie complexe à laquelle sont confrontés les cliniciens dans le cadre de la plainte mnésique, nous proposons l'organigramme suivant issue d'une réflexion sur les données principales de la littérature (figure 2) :

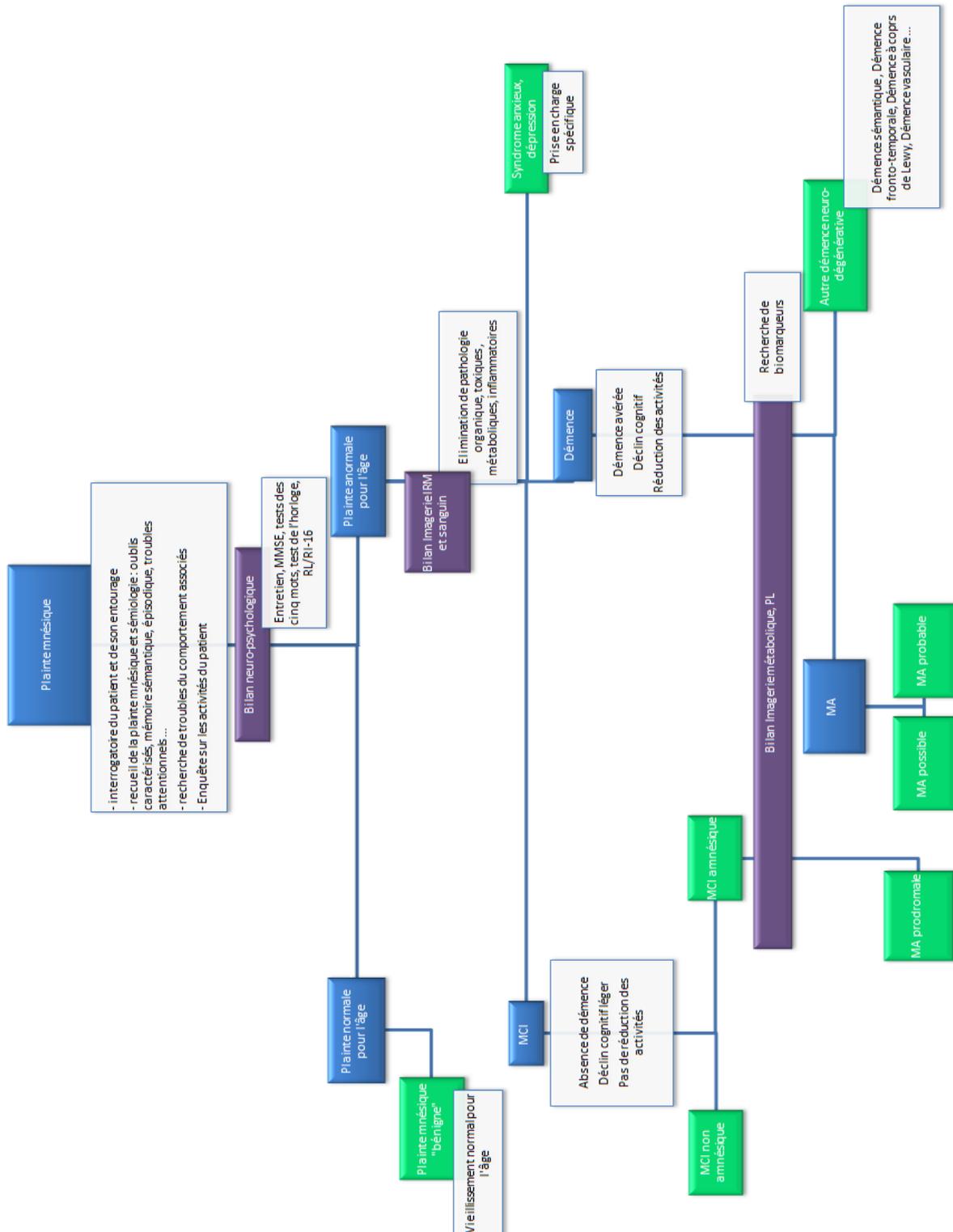


Figure 2 : proposition d'un arbre diagnostique de prise en charge de la plainte mnésique

b) Perspectives diagnostiques de l'IRM

En France, la Haute Autorité de Santé recommande la réalisation d'une IRM dans le cadre de l'exploration de trouble de mémoire. Ainsi l'utilisation de l'imagerie multi-noyaux, lors d'un examen standard IRM, comme bio-marqueur pronostique du déclin cognitif constituerait un outil intéressant car non invasif et n'engendrant pas de coût supplémentaire [149].

Alors que les études réalisées en post-mortem sont généralement limitées à l'exploration du stade avancé de la maladie d'Alzheimer, les techniques de spectroscopie (protons et phosphore) permettraient d'analyser les modifications biochimiques précoces *in vivo* qui seraient à la fois utiles pour les diagnostics précoces des démences mais également pour prédire la conversion d'un MCI en Maladie d'Alzheimer [79]. Avant d'explorer plus en avant la spectroscopie par résonance magnétique et ses éventuelles implications dans la prise en charge de la plainte mnésique, il convient de détailler les mécanismes et hypothèses physiopathologiques sous-tendant le développement de la maladie d'Alzheimer.

B. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer: une altération initiale du métabolisme cérébral chez les patients Alzheimer

Le principal obstacle au traitement ou à la prévention de la maladie d'Alzheimer est son étiologie et sa pathogenèse inconnues.

La maladie d'Alzheimer a historiquement été décrite au travers de ses manifestations anatomopathologiques macro et microscopiques sur prélèvements post-mortem : les plaques de dépôt de substance bêta-amyloïde d'une part et l'accumulation de protéines Tau anormalement phosphorylées d'autre part :

- **l'accumulation anormale de protéines β -amyloïdes en amas extracellulaires** (également appelées « plaques amyloïdes » ou « plaques séniles ») s'observe majoritairement dans les cortex cérébraux associatifs (cortex préfrontaux, pariétaux et temporaux) et épargnent relativement le cortex visuel primaire (lobes occipitaux) et le cortex moteur (frontale ascendante) ;

- **l'accumulation anormale dans les prolongements neuronaux de protéines Tau hyper-phosphorylées** conduisant à la dégénérescences neuro-fibrillaire s'observe principalement dans les régions temporales internes (hippocampes en particulier) [9].

L'évolution finale de la maladie passe par une perte neuronale des axones touchés par la dégénérescence neuro-fibrillaire, conduisant à une atrophie cérébrale focale de la région affectée.

La principale entrave à la compréhension de la maladie d'Alzheimer est le manque de connaissances sur l'étiologie et la pathogenèse de cette mort sélective des neurones. En effet, l'atrophie cérébrale constatée n'est que la conséquence finale « macroscopique » d'un processus pathologique métabolique complexe sous-jacent ayant fait l'objet de nombreuses publications ces dernières années avançant diverses hypothèses :

L'une des premières modifications pathologiques de la maladie d'Alzheimer est la dysfonction synaptique, qui présente une bonne corrélation avec le dysfonctionnement cognitif et la sévérité de la maladie [124].

Le cerveau humain, en raison de sa consommation énergétique, est extrêmement vulnérable aux perturbations du métabolisme énergétique, et plusieurs hypothèses plaçant le dysfonctionnement métabolique à la genèse de la maladie ont été développées ces dernières années.

1. Hypothèse de l'inflammation chronique

Akiyama et al avancent l'hypothèse d'une inflammation chronique locale contribuant fortement à la pathogenèse de la maladie : en effet , ont été observés au sein des régions les plus touchées par les dépôts amyloïdes et la dégénérescence neuro-fibrillaire une hausse du complément, des cytokines, et d'autres médiateurs de l'inflammation , certes discrète et micro-localisée mais qui, cumulée pendant de nombreuses années, entraîne des dommages directs sur les cellules neuronales tout en amplifiant et entretenant considérablement les processus pathogènes qui les ont provoqués. En comprenant mieux les processus inflammatoires et immuno-régulateurs de la MA, il devrait être possible de développer des approches anti-inflammatoires certainement non curatrices, mais contribueraient probablement à ralentir la progression ou à retarder l'apparition des symptômes [1].

2. Hypothèse de l'hypo-perfusion chronique

En 2004, un article paru dans *The Lancet Neurology* colligeant plusieurs études réalisées sur le petit animal établi un consensus en faveur d'une hypo-perfusion cérébrale chronique comme facteur de risque de la MA, sans affirmer pour autant un lien direct entre les deux [126].

3. Hypothèse du stress oxydatif

Le stress oxydatif se définit par un déséquilibre entre la production d'espèces radicalaires (ou réactives) de l'oxygène (ERO) et les capacités cellulaires anti-oxydantes. Au cours des dernières années, de nombreuses données ont montré que le système nerveux central dans la MA était soumis à un stress oxydatif accru générateur de radicaux libres, qui pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de la dégénérescence et la mort des neurones [73]. Les preuves rassemblées de cette augmentation du stress oxydatif dans la MA sont les suivantes :

- une augmentation du Fer, de l'Aluminium et du Mercure dans le tissu cérébral des patients Alzheimer, capable de stimuler la génération de radicaux libres
- une augmentation de la peroxydation lipidique et diminution des acides gras polyinsaturés dans le cerveau atteint de MA
- une augmentation de l'oxydation des protéines et de l'ADN neuronal
- diminution du métabolisme énergétique et diminution de la Cytochrome C oxydase dans le cerveau dans la MA ;
- accumulation de produits finis de glycation avancée dans des enchevêtrements neuro-fibrillaires et les plaques séniles ;
- des études montrant que le peptide bêta-amyloïde est capable de générer des radicaux libres.

Même si on ignore encore si cette génération de radicaux libres est l'évènement initial, elle est délétère et fait partie d'une cascade d'évènements pouvant entraîner la mort des neurones, ce qui suggère que des efforts thérapeutiques visant à éliminer les radicaux libres ou à prévenir leur formation pourraient être bénéfiques dans la lutte contre la maladie d'Alzheimer.

4. Hypothèse de la dysfonction mitochondriale

Bien que de plus en plus de preuves soutiennent le rôle de la dysfonction mitochondriale dans la pathogenèse de la MA, peu d'études ont été entreprises afin d'évaluer les modifications de plusieurs protéines mitochondriales. Une étude américaine publiée en 2010 utilisant une technique de chromatographie liquide bidimensionnelle couplée à la spectroscopie de masse a permis d'identifier et de quantifier les protéines mitochondriales à partir d'échantillon de tissu cérébral du lobe temporal (obtenus en post-mortem) chez des sujets présentant un trouble cognitive léger, des patients Alzheimer « précoces » et en « phase terminale » comparativement à des sujets témoins normaux du même âge. 112 protéines ont été identifiées et quantifiées communes aux trois stades de progression de la maladie. Dans l'ensemble, les modèles de changement protéique sont en faveur d'une activation des voies mitochondriales, notamment les protéines responsables du transport et de l'utilisation de l'ATP. Ces protéines comprennent l'adénine nucléotide translocase, les canaux anioniques voltage-dépendants, l'hexokinase et la créatine kinase [69].

5. Hypothèse de la dysfonction membranaire

Par ailleurs, des études s'intéressant à la dysfonction membranaire établissent un lien entre celle-ci et la dégénérescence neuronale : en effet des altérations de la composition des membranes neuronales, vitales pour la transmission synaptique, ont été liées à la dysfonction synaptique dans la MA [98].

Dès 1992, une étude mesurait les taux tissulaires des principaux phospholipides membranaires et leurs métabolites dans 3 zones corticales à partir de tissu cérébral obtenu en post-mortem chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et des témoins appariés [88]. Parmi les phospholipides il y avait une diminution significative de la phosphatidylcholine et de la phosphatidyléthanolamine et une augmentation du produit phospholipidique de désacylation glycérophosphocholine. Cette relation entre la diminution des phospholipides et l'augmentation des catabolites phospholipidiques concordait avec l'hypothèse d'une dégradation accrue des phospholipides membranaires dans le cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs ce type d'anomalies phospholipidiques n'ont pas été détectées dans le cerveau de patients atteints de la maladie de Huntington, de la maladie de Parkinson ou du syndrome de Down ; ainsi les auteurs concluaient que ces anomalies phospholipidiques

décrites pouvaient être spécifiques du mécanisme pathologique de la maladie d'Alzheimer [88].

Par ailleurs, des études post mortem ont révélé une réduction des niveaux des principaux composants membranaires (phosphatidyl-choline, phosphatidyl-éthanolamine et le phosphatidyl-inositol) en faveur d'une réparation anormale de la membrane dans les cerveaux MA, ce qui entraînerait une perte synaptique et l'agrégation du peptide bêta, ainsi qu'une activité altérée des enzymes cataboliques et anaboliques, suggérant des modifications compensatoires métaboliques [97].

6. Hypothèse de la dysfonction métabolique énergétique

D'autres études antérieures ont exploré les altérations du métabolisme énergétique global :

- Les études d'imagerie nucléaire (TEP-FDG) ont montré un hypo-métabolisme du glucose dans le cortex cingulaire postérieur et le lobe temporal médial chez les patients présentant une déficience cognitive légère (MCI) [151] et les patients atteints de MA [144], ainsi que chez les porteurs de l'allèle APOE ϵ 4 [103, 104]. Cependant l'imagerie nucléaire métabolique ne rend compte que d'une vision globale du métabolisme glucidique : métabolisme principal et aspécifique du fonctionnement cérébral.

A l'échelle cellulaire, plus récemment, c'est le système créatine kinase qui a fait l'objet d'un intérêt particulier. Les effets pléiotropes de la créatine (Cr) reposent principalement sur les fonctions de l'enzyme créatine kinase (CK) et de son produit à haute énergie, la phosphocréatine (PCr) [135]. Ce système est particulièrement utile au fonctionnement des cellules et tissus soumis à de hautes fluctuations d'énergie. Les 3 grands rôles de ce système CK/PCr sont les suivants :

- constitution d'un tampon d'énergie temporel immédiatement disponible.
- constitution d'un tampon d'énergie spatial ou un système de transport d'énergie intracellulaire (la navette ou le circuit d'énergie CK / PCr).
- action en tant que un régulateur métabolique. La navette d'énergie CK / PCr relie les sites de production d'ATP (glycolyse et phosphorylation oxydative mitochondriale)

aux sites subcellulaires d'utilisation d'ATP (ATPases). Ainsi, les limitations de diffusion de l'ADP et de l'ATP sont surmontées par les transferts de PCr / Cr.

Le système CK / PCr repose sur l'échange étroit de substrats et de produits entre les isoformes de CK et les processus générant ou consommant de l'ATP (*figure 3*).

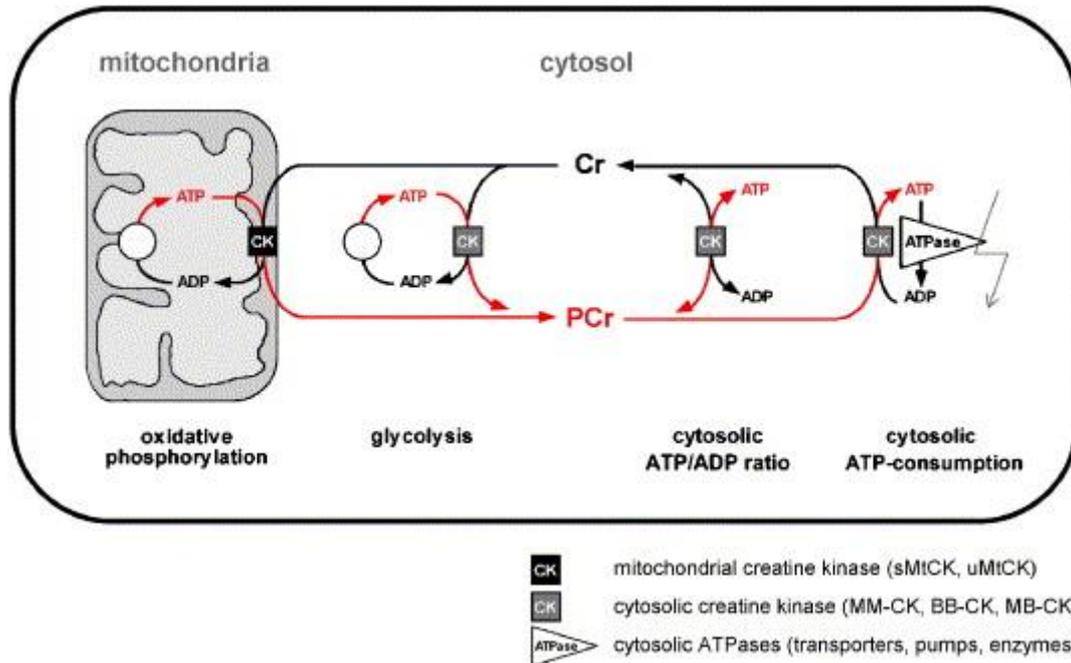
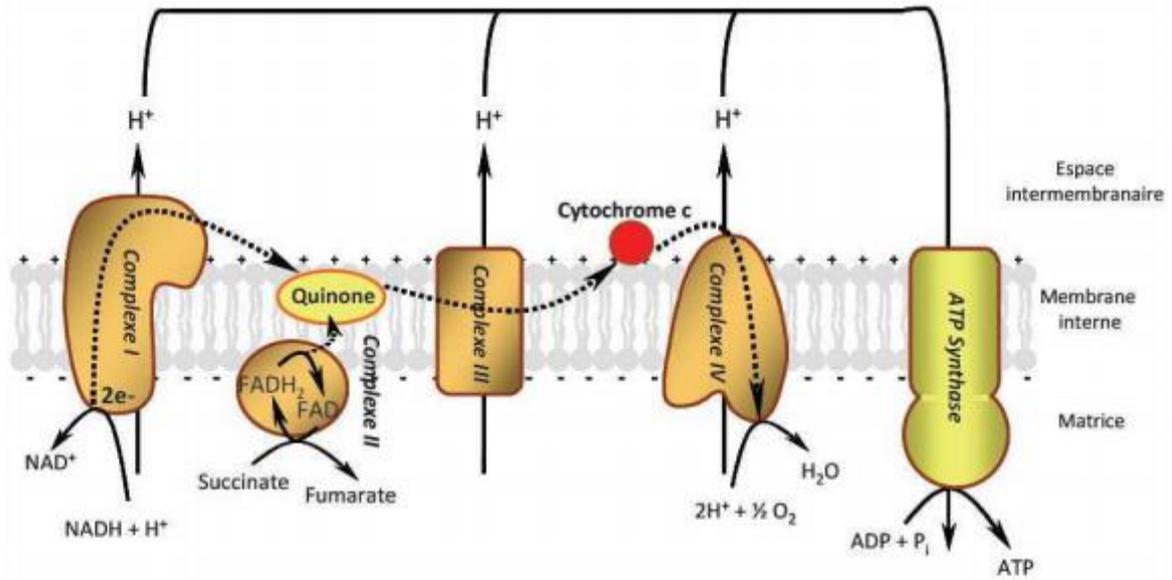


Figure 3 : Implication des systèmes créatine kinase cytosoliques et mitochondrial dans le métabolisme énergétique cellulaire

La mitochondrie est le siège de la phosphorylation oxydative qui joue un rôle majeur dans l'homéostasie énergétique cellulaire en assurant la coordination entre les besoins en ATP et la consommation des substrats énergétiques. La chaîne respiratoire, située dans la membrane mitochondriale interne, utilise l'énergie fournie par l'oxydation d'équivalents réduits (NADH et FADH₂) pour expulser des protons (H⁺) de l'espace matriciel vers l'espace inter-membranaire. Ce gradient de protons inter-membranaire sert par la suite de source d'énergie pour assurer la synthèse d'ATP par phosphorylation de l'ADP. La chaîne respiratoire mitochondriale est formée de quatre complexes protéiques structurellement indépendants. Ces complexes peuvent être tour à tour accepteurs et donneurs d'électrons et forment une chaîne d'oxydo-réduction (*figure 4*)



La chaîne respiratoire mitochondriale

Figure 4 : La chaîne respiratoire mitochondriale d'après Sandrine Cornali Lablanche. Implication du pore de transition de perméabilité mitochondriale dans l'apoptose de la cellule pancréatique.

Sciences agricoles. Université de Grenoble, 2012.

L'ATP est ensuite « consommée » par la CK pour produire la PCr au sein du cytoplasme. La CK mitochondriale, située dans le compartiment externe de la membrane mitochondriale, est étroitement couplée à l'exportation d'ATP via un transporteur adénine nucléotide (ANT) et donc à l'activité de chaîne respiratoire, libérant de la PCr dans le cytosol (figure 5).

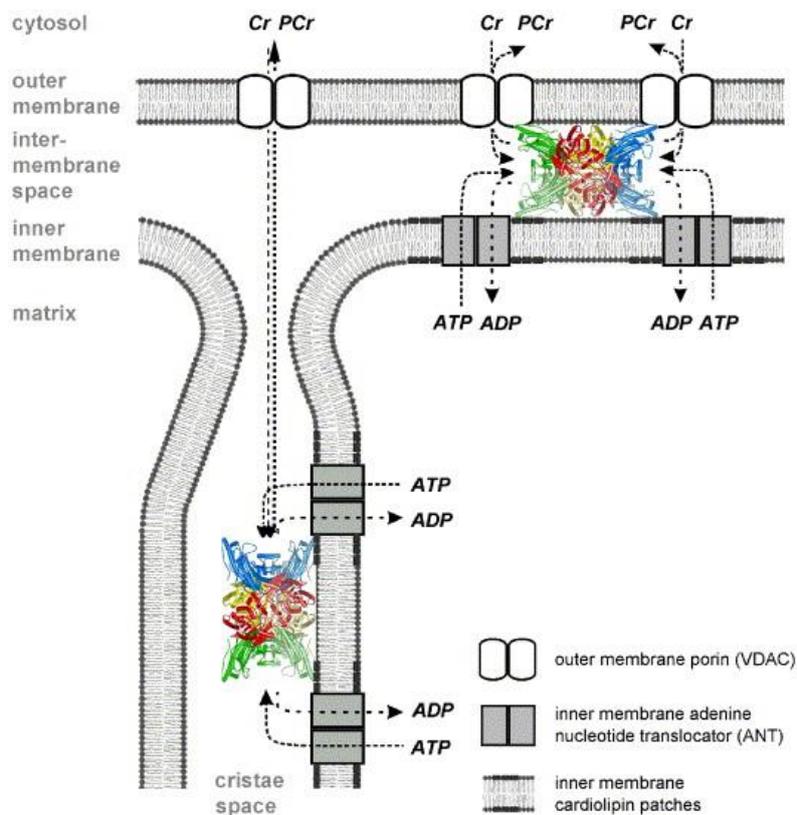


Figure 5 : Couplage de la CK Mitochondriale et du transporteur adénine nucléotide d'après *Mitochondrial creatine kinase in human health and disease* [112]

Ce couplage réduit également la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO, radicaux libres intervenants dans le stress oxydatif) et inhibe la transition de perméabilité mitochondriale, un événement précoce de l'apoptose. En effet à côté de leur rôle fondamental dans le métabolisme énergétique, les mitochondries occupent une place majeure dans le processus de mort cellulaire programmée. L'espace inter-membranaire contient de nombreuses protéines pro-apoptotiques « dormantes » telles que le cytochrome c, l'AIF (Apoptose Inducing Factor), l'endonucléase G qui, une fois libérées dans le cytosol, vont déclencher le mécanisme d'apoptose. Pour que ces protéines pro-apoptotiques, soient libérées dans le cytosol, la mitochondrie active des canaux membranaires spécifiques regroupés sous le terme de transition de perméabilité mitochondriale.

Le Cr lui-même peut également agir en tant qu'antioxydant direct et / ou indirect, tandis que la PCr peut interagir avec les membranes cellulaires et les protéger. Ensemble, ces facteurs pourraient bien expliquer les effets bénéfiques de la supplémentation en Cr. Les effets

stimulants du Cr sur la neuroprotection, sont maintenant reconnus et les premières études cliniques sont en cours [135]

L'étude *ex vivo* de l'activité de l'enzyme créatine kinase (CK, anciennement appelée créatine phospho-kinase), met en évidence une diminution de son activation chez les patients souffrant de Maladie d'Alzheimer [2, 14] : cette co-enzyme clé transporteuse d'énergie permet d'équilibrer le métabolisme énergétique cérébral en maintenant un stock d'adénosine triphosphate (ATP) disponible à partir du « tampon » énergétique que représente la Phosphocréatine (PCr), permettant de répondre aux augmentations focales du besoin énergétique. L'étude de la distribution de cette co-enzyme en immunohistochimie montre une diminution de ce dernier dans les zones de perte neuronale [68].

Le mécanisme de phosphorylation oxydative mitochondriale (OXPHOS) nécessite un taux suffisant d'adénosine diphosphate (ADP) ainsi qu'un Ph stable. L'activité de la CK est indispensable au maintien de ces conditions [145].

Un grand pool de phosphocréatine (PCr) cytosolique est constitué par CK à partir de créatine (Cr), en utilisant de l'ATP via la phosphorylation oxydative. Ce pool de phosphocréatine est ensuite utilisé comme tampon d'énergie temporel d'une part pour maintenir des rapports ATP / ADP globaux et locaux constants, et spatial d'autre part grâce à la diffusibilité plus élevée de la phosphocréatine, par rapport à l'ATP : il s'agit donc d'une navette d'énergie entre des processus fournissant ou consommant de l'ATP. Cette navette est primordiale pour les cellules ayant une consommation très élevée ou localisée en ATP telle que les neurones ou encore les cellules musculaires.

7. Conclusion

La phosphorylation oxydative et la glycolyse constituent les deux mécanismes essentiels du fonctionnement cérébral. L'altération de ces voies énergétiques est directement mise en cause dans les pathologies neurodégénératives liées à l'âge, dont la Maladie d'Alzheimer.

L'ensemble de ces données issues de la littérature cités plus haut suggèrent donc une altération du métabolisme énergétique phosphorylé à l'origine d'une dysrégulation du métabolisme Oxphos et de la navette ATP/CK entraînant la production de radicaux libres délétères, la dysfonction membranaire et à terme l'apoptose neuronale. Toutefois, certains auteurs ont proposé

ces dernières années une série de processus dynamiques susceptibles d'induire les changements cellulaires décrits dans les formes sporadiques de MA [20]. Ce sont successivement une dysrégulation métabolique induite par des dommages sur les composants cellulaires nécessaires à la production énergétique ; une altération métabolique compensatoire de la production énergétique, et tout particulièrement une augmentation de la phosphorylation énergétique par les neurones altérés ; une sélection naturelle par compétition entre les neurones « sains » et ceux présentant une altération OxPhos ; une propagation résultant d'un appauvrissement en substrat des premiers par les seconds qui finalement meurent. Ainsi cette approche conceptuelle suggère-t-elle que la transition de l'état normal à celui de vieillissement pathologique des neurones résulte d'altérations micro environnementales induisant une accélération de la sélection en faveur des neurones comportant une activité OxPhos augmentée. Cette approche a permis à *L.Demetrius* de décrire un effet appelé « anti-Warburg », en miroir de celui lié à l'augmentation de l'activité glycolytique au sein des cellules cancéreuses théorisé par *Otto Warburg*. Ce modèle, cohérent avec d'autres articles publiés dans notre équipe [103–105], permet de suggérer que la vulnérabilité neuronale dans la MA est liée à l'intensité de l'activité métabolique. Cette conjecture permet aussi d'apporter des réponses au problème de la variabilité de la susceptibilité des différentes régions cérébrales vis à vis de la neuro-dégénérescence.

Il est à noter que la plupart des études sus-citées dans ce chapitre ont été réalisées ex-vivo par des techniques de dosage ou de spectroscopie. La spectroscopie par résonance magnétique permet quant à elle d'envisager une analyse in vivo du phénomène ainsi qu'un suivi dans le temps. Dans cet objectif, nous allons détailler l'apport de l'imagerie par IRM, qu'elle soit morphologique ou métabolique dans l'analyse et l'étude des maladies neuro-dégénératives.

C. Imagerie des maladies neuro-dégénératives : analyse de la morphologie et spectroscopie par résonance magnétique

1. Morphologique

L'IRM morphologique, est recommandée par la HAS pour l'exploration de tout trouble cognitif [149].

Elle s'attachera à :

- **Rechercher et écarter des diagnostics différentiels** de démence neuro-dégénérative pour certains curables tels qu'un effet de masse tumoral (la démence rapidement progressive est un mode de présentation clinique classique des tumeurs frontales) ou un hématome sous-dural chronique du sujet âgé.
- **Quantifier l'atteinte vasculaire** (une atteinte vasculaire avancée grade 3 de la classification *Fazekas et Schmidt* (classification basée sur l'appréciation visuelle de la quantité et de l'étendue de l'atteinte de la substance blanche en hypersignal Flair) sera plus fortement évocatrice de démence vasculaire).
- **Analyse de la trophicité cérébrale à la recherche d'un pattern d'atrophie évocateur d'une maladie neuro-dégénérative** telle qu'un gradient d'atrophie antéro-postérieur dans le cadre d'une Démence fronto-temporale (DFT), une atrophie temporo-polaire dans les démences sémantiques, une atrophie péri-centrale et pariétale dans la dégénérescence cortico-basale ou enfin une atrophie temporale interne dans le cadre d'une MA (évaluée par l'échelle de *Scheltens* mesurant l'atrophie hippocampique, elle-même corrélée à la sévérité clinique).

Afin de compléter cet IRM morphologique, il est possible d'ajouter au protocole IRM standard une imagerie métabolique donnant accès au pool phospho-énergétique et membranaire cités au chapitre précédent.

2. Métabolique

a) SRM ^1H et MA

L'analyse spectroscopique du parenchyme cérébral pourrait potentiellement identifier les changements métaboliques cérébraux chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer et ainsi identifier des biomarqueurs pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Dès 1992, des recherches ont montré une chute de NAA au sein du tissu cérébral de patients Alzheimer comparativement à celui de sujets sains en faveur d'un dysfonctionnement neuronal causé par une diminution de la densité neuronale (perte cellulaire) chez les patients malades[57]. Par ailleurs cette diminution du taux de NAA est corrélé aux sites de dépôts de plaques amyloïdes et de dégénérescence neuro-fibrillaire [57].

Le rôle de la choline est quant à lui controversé : son signal étant principalement dû à la présence de glycerophosphocholine et phosphocholine libres qui sont des produits solubles de dégradations de la phosphatidylcholine, l'un des principaux constituants de la membrane cellulaire : ainsi, ces composés contribuent au pic de signal de choline lorsque la membrane cellulaire est atteinte (destruction cellulaire/turn-over membranaire). Certaines publications ont alors rapporté un taux augmenté du pic de Choline chez les sujets Alzheimer en accord avec l'hypothèse de « destruction cellulaire ». D'autres études n'ont quant à elles pas montré d'élévation significative du pic de Choline chez ces patients [50, 56, 77]. Une hypothèse physiopathologique propose le catabolisme phospholipidique membranaire comme une solution de secours métabolique de production de choline pour compenser le déficit en acetylcholine chez les patients Alzheimer [142]. Hypothèse corroborée par une étude chez des patients Alzheimer après administration de Xanomeline, un agoniste cholinergique, qui retrouvait une diminution significative du ratio Cho/Cr chez ces patients traités étayant l'éventualité d'une réduction de cet « auto-cannibalisme » membranaire compensateur [111]. Par ailleurs il a été observé une augmentation progressive du ratio Cho/Cr chez les patients MCI (sous-type amnésique) *progresseurs* Alzheimer : ainsi ce métabolite apparaît comme un éventuel bio-marqueur prédictif du déclin cognitif et de la progression de la maladie [31].

Le Myo-Inositol, marqueur de l'activation gliale [27], est retrouvé augmenté chez les patients Alzheimer et précéderait la perte cellulaire dont témoignent l'augmentation de la Choline et la diminution du pic de NAA [47].

Les amino-acides Glx (Glutamate et glutamine) sont abaissés dans la matière grise des patients Alzheimer, ce qui confirmerait l'hypothèse d'une chute quantitative des neurotransmetteurs dans cette maladie [3, 43]. De plus, chez les patients recevant un traitement par galantamine, il a été mesuré une augmentation du Glutamate et du ratio Glutamate/Cr au sein des régions hippocampiques, corrélée à l'amélioration des performances cognitives [92].

Le taux de créatine (Cr) est quant à lui considéré comme relativement stable au cours des pathologies dégénératives et, utilisé comme valeur de référence, permet la mesure de ratio : NAA/Cr, Cho/Cr et mI/Cr.

Ces dix dernières années, un certain nombre d'études ont révélé que le profil métabolique évoluait différemment chez les patients Alzheimer par rapport aux sujets sains. Diverses

régions cérébrales ont été étudiées, et le Cortex Cingulaire Postérieur (CCP) et lobe temporal (notamment au niveau des hippocampes) ressortent comme les deux principales régions d'intérêt [137]. L'analyse des patterns métaboliques au sein de ces deux régions retrouvait : une augmentation du taux de mI/Cr suivie d'une diminution du rapport NAA/Cr et une augmentation du rapport Cho/Cr [47]. Ces ratios étaient de plus corrélés au déclin clinique mesuré par les tests cognitifs (Dementia Rating Scale et Auditory Verbal Learning Test) [51]. Par ailleurs, des études sur des souris transgéniques porteuses de la mutation PS2APP (mutations retrouvée dans les rares formes familiales de maladie d'Alzheimer) montre que ces changements métaboliques précèdent l'apparition des signes cliniques de la maladie [14]. Enfin, l'équipe de *Kantarci*, a mis en évidence une corrélation entre la variation des métabolites in vivo anté-mortem notamment pour les ratio NAA/Cr et mI/Cr et la sévérité de l'atteinte anatomo-pathologique en post-mortem. Il en ressort que la diminution du ratio NAA/mI est l'élément ayant la meilleure prédictibilité de maladie d'Alzheimer [48].

En conclusion, les données des études actuelles indiquent que le NAA, le mI et leurs ratios NAA/Cr , mI/Cr, NAA/mI (le rôle de la choline restant controversé) pourraient être des biomarqueurs potentiels de dysfonction cérébrale chez les sujets atteints de la MA qui permettraient le diagnostic et le suivi de l'évolution métabolique de la maladie [137].

b) SRM ¹H et MCI

L'étude spectroscopique en IRM pourrait également élucider les changements métaboliques témoins des signes de dégénérescence précoce dans le cadre du *Mild Cognitive Impairment* (MCI) [128]. Or, le MCI est souvent le mode d'entrée dans la maladie démentielle [90] ; et il serait important de prévenir et ralentir le développement vers une éventuelle maladie d'Alzheimer à un stade précoce.

Plusieurs études menées ces quinze dernières années chez des patients MCI retrouvent les éléments suivants : un abaissement constant du NAA mais moins important que chez les sujets présentant une maladie d'Alzheimer évoluée dans le Cortex Cingulaire Postérieur, les hippocampes et la matière blanche paratrigonale. Le ratio NAA/mI était par ailleurs abaissé dans le CCP. Le rapport NAA/Cr diminue par ailleurs chez les patients MCI *progressseurs* Alzheimer [52]. En outre, un rapport abaissé NAA/Cr chez les patients MCI est prédictif de la progression vers une maladie d'Alzheimer constituée [13, 52, 76].

Les taux des rapports Cho/Cr et mI/Cr sont également augmentés dans le CCP chez les patients MCI par rapport à un groupe contrôle mais de façon significativement moins élevée que chez les patients Alzheimer [47]. Le ratio Cho/Cr est également utile pour discriminer les patients MCI *progresseurs* Alzheimer : chez les patients MCI, une diminution du rapport Cho/Cr est prédictive d'une stabilité alors qu'une augmentation de celui-ci est corrélée à la conversion en maladie d'Alzheimer [52]. Cependant là encore, la choline reste controversée en tant que biomarqueur : Le taux de choline est réduit dans les hippocampes alors que son rapport avec la créatine (Choline/Cr) était mesuré augmenté dans le CCP.

La spectroscopie est également utile dans la distinction entre les sous-types de MCI : en effet le sous-type amnésique, le plus à risque d'évoluer vers une maladie d'Alzheimer, présente des hippocampes de volume diminué avec un ratio mI/Cr augmenté comparativement au sous-type non-amnésique [53].

Ainsi, à travers les différentes études, il apparaît que le NAA, la Choline et le mI pourraient être les biomarqueurs les plus utiles dans l'étude de la dysfonction cérébrale chez les patients MCI. En termes de mesure de rapport, les études retrouvent les variations suivantes par rapport à la population générale : une diminution des ratio NAA/Cr et une augmentation des ratio mI/Cr et Cho/Cr. Cependant quelques études échouent à démontrer une différence statistiquement significative [128]. On notera un plus faible nombre d'études portant sur le glutamate et la glutamine (Glx) probablement dû à la nécessité d'antennes dédiées pour le recueil d'un signal spectroscopique de qualité : certaines études retrouvent une diminution du ratio Glx/Cr chez les patients MCI [134] alors que d'autres ne retrouvent pas de modification significative chez les patients MCI comparativement aux sujets témoins [30].

Ainsi, des études menées sur des patients pré-symptomatiques, des patients MCI et MA ont démontré l'aptitude de la spectroscopie proton à discriminer les témoins des patients MA très précocement dans l'évolution de la maladie, moment où les traitements actuels sont susceptibles d'être le plus efficace [40].

Des corrélations ont été établies entre la chute de NAA et le déclin cognitif, et la spectroscopie proton est suggérée comme outil potentiel de suivi thérapeutique. Ainsi l'utilisation de l'imagerie multi-noyaux, lors d'un examen standard IRM, comme biomarqueur pronostique du déclin cognitif constituerait un outil intéressant car non invasif et n'engendrant pas de coût supplémentaire.

c) SRM ³¹P, MA ET MCI

Le spectre phosphore est complémentaire du spectre proton et ce sur plusieurs points. L'analyse conjointe des résonances de Choline (SRM-¹H) et de celles de PME/PDE (SRM-³¹P) peut permettre d'analyser plus finement l'état du métabolisme membranaire. De même, l'étude des résonances de PCr, Cr et celle des trois isotopomères de l'ATP (α , β et γ) peuvent amener une vision à la fois plus globale et précise de l'état du métabolisme énergétique cérébral. L'ensemble de ces paramètres constituerait un biomarqueur précoce de l'atteinte énergétique et des altérations membranaires avant l'apparition de toute anomalie visible en imagerie classique.

L'analyse de la littérature ne retrouve que peu d'études en lien avec notre sujet :

- Une étude par IRM spectroscopique ³¹P de 2012 [71] réalisée chez des patients Alzheimer retrouvant une diminution significative du PME et une augmentation du PCr, du γ -ATP et des PDE comparativement aux sujets témoins étaye cette hypothèse en faveur d'une diminution de l'anabolisme, d'une augmentation du catabolisme neuronal et d'une activation de production énergétique délétère.
- Plus récemment, une étude publiée en 2018 [51] réalisée sur 31 patients souffrants d'une Maladie d'Alzheimer débutante en comparaison à une population témoin retrouve une augmentation de la phosphocreatine chez les patients malades au sein du cortex cingulaire postérieur et des hippocampes. De la même manière les auteurs ont relevé une augmentation du rapport PCr/Pi et du PH. L'ensemble plaide donc en faveur d'une altération précoce du métabolisme phospho-énergétique dans la maladie d'Alzheimer

d) La spectroscopie par résonance magnétique : un outil pour le diagnostic différentiel avec d'autres pathologies neuro-dégénératives ?

Les principaux diagnostics différentiels de la démence d'Alzheimer sont les autres types de démence notamment la démence à corps de Lewy, la démence fronto-temporale et la démence vasculaire.

Comme évoqué précédemment, la « signature » spectroscopique de la maladie d'Alzheimer est une diminution du rapport NAA/Cr et une élévation des métabolites Cho/Cr et mI/Cr [50].

Plusieurs études ont été consacrées à l'analyse spectroscopique parmi différents types de démence afin d'identifier les modèles métaboliques propres à chaque démence. Ce travail est d'autant plus difficile que de nombreux patients souffrant de démence peuvent présenter diverses causes neuro-dégénératives sous-jacentes avec un certain degré de recouvrement entre elles comme l'attestent des études histologiques post-mortem [113].

❖ **MA *versus* Démence vasculaire**

Chez les patients atteints de démence vasculaire (DV), c'est principalement la localisation des modifications métabolique qui permet de les distinguer des démences Alzheimer. Par exemple, le taux de NAA dans la DV est diminué de manière similaire à celui des patients atteints de MA mais cette diminution est supérieure au sein de la substance blanche comparativement aux patients Alzheimer [54, 70, 114]. En outre, à la différence des patients MA, le taux de mI cortical est normal dans la DV [117, 133] et ainsi le mI/Cr est plus élevé chez les patients Alzheimer comparativement aux patients souffrant de démence vasculaire [50].

Par conséquent, les taux de mI et de NAA dans la substance grise apparaissent utiles en tant que biomarqueur diagnostique dans la distinction entre MA et DV.

❖ **MA *versus* Démence fronto-temporale**

A l'instar de la MA, la Démence fronto-temporale (DFT) est associée à un rapport mI/Cr élevé et à une diminution du NAA/Cr [78, 118]. Malgré les similitudes, des différences régionales en métabolites peuvent aider à distinguer les deux démences. Comparativement à la DA précoce, les patients atteints de DFT ont un rapport mI/Cr plus élevé et un NAA/Cr plus bas dans le cortex frontal [24, 78]. Cependant, d'autres études n'ont noté aucune différence entre la DFT et la MA, retrouvant des taux similaires de variations métaboliques en dehors des lobes frontaux [50].

❖ MA *versus* Démence à Corps de Lewy

Semblable aux autres démences, il existe un chevauchement important entre la Démence à Corps de Lewy (DCL) et la Maladie d'Alzheimer mais comparativement aux autres sous-types de démence, la DCL présente un rapport NAA/Cr normal dans le CCP [50]. Cette observation est possiblement la conséquence d'une relative préservation neuronale dans les DCL versus MA [35].

Au sein des hippocampes de patients DCL, le NAA est retrouvé abaissé mais on ignore si cette diminution est en faveur d'une MA concomitante compte tenu du chevauchement des 2 pathologies [143]. De plus, le NAA est abaissé de manière similaire dans la substance blanche des patients atteints de DCL [82]. Par conséquent, seul le taux de NAA au sein du CCP semble pouvoir aider à distinguer une MA d'une DCL. De plus, la relative préservation du CCP est en accord avec la tomographie par émission de positrons (TEP) au fluorodésoxyglucose (FDG) qui met en évidence une préservation relative du métabolisme glucidique dans le CCP des patients souffrants de DCL comparativement aux patients MA [65].

En outre, concernant la choline, tout comme les patients MA, les patients DCL ont un taux de Cho/Cr élevé par rapport aux sujets témoins [50]. Des études portant sur l'activité de l'acétylcholine transférase suggèrent cependant que les anomalies du métabolisme cholinergique seraient plus importantes et plus précoces dans la DCL par rapport à la MA [125]. Par ailleurs, étant donné que les taux de Cho/Cr diminuent avec le traitement par agoniste [111] cela suggère la possibilité d'utiliser la Choline en tant que biomarqueur thérapeutique à la fois dans la MA mais également dans la DCL.

En résumé, bien qu'il existe un chevauchement physiopathologique important entre les démences, la MA a un schéma métabolite unique par rapport aux autres démences à condition que soient prise en compte les différences loco-régionales de répartition des métabolites.

III. LA SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE

MAGNETIQUE MULTINUCLEAIRE

La Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM) donne une approche complémentaire du métabolisme cérébral *in vivo*. Elle permet d'étudier, de manière non invasive et non irradiante, la neurophysiologie et la neurobiochimie au cours d'un examen conventionnel par IRM. Le but de cette technique est de fournir des informations d'ordre biochimique sur la composition des tissus explorés. En effet, les tissus biologiques humains sont composés de métabolites dont la concentration varie entre l'état physiologique et pathologique. Un certain nombre de noyau peuvent être utilisés en SRM : l'Hydrogène ^1H , le phosphore ^{31}P , le carbone ^{13}C par exemple.

A. La Spectroscopie par Résonance Magnétique du proton : SRM ^1H

1. Principe

Si l'IRM repose sur la détection du signal RMN des molécules d'eau, le principe de la SRM est de le supprimer afin d'étudier celui des molécules mobiles à courtes chaînes carbonées et de réaliser une caractérisation biochimique du tissu analysé non plus sous forme d'image mais de spectre. D'autre part, cette technique nécessite des séquences d'acquisition spécifiques avec une utilisation de la même chaîne de radiofréquence RF et des antennes que pour l'imagerie standard, sauf pour la SRM multi-noyaux.

La SRM permet de visualiser les différentes molécules présentes dans un tissu biologique ainsi que leurs concentrations à partir du déplacement chimique de ces dernières. En effet, la SRM repose sur un principe fondamental que tout proton bénéficie d'un environnement électronique spécial qui lui confère une fréquence propre. En ce sens, chaque molécule résonne à une fréquence différente des autres. Elle peut donc être identifiée sur forme d'un déplacement chimique δ par rapport à une autre molécule de référence. Ce phénomène peut être expliqué simplement avec celui de l'eau et la graisse (*figure 6*).

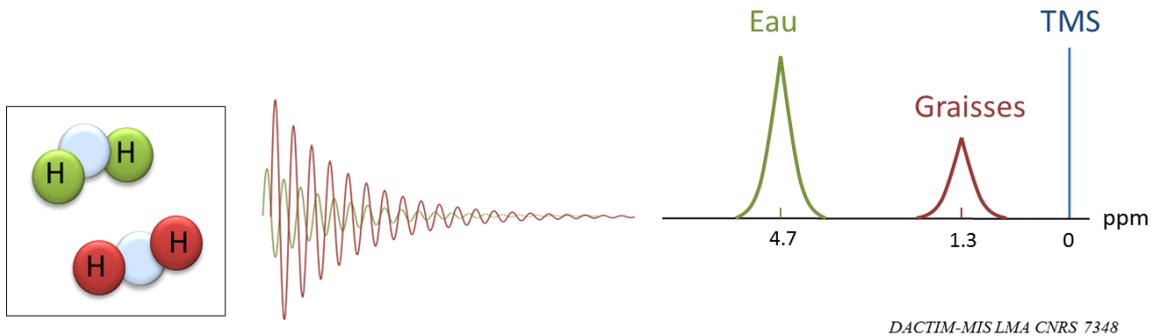


Figure 6 : exemple de déplacement chimique pour une molécule d'eau et de graisse par rapport au TMS

Ce déplacement chimique s'exprime sous forme de spectre de raies (résonances), correspondant chacune à un groupement chimique. Il s'exprime en ppm (parti par millions) le rendant indépendant de ω_0 , par rapport à une référence 0, le tétraméthylsilane (TMS). Il s'agit donc d'un nombre sans dimension représenté sur une échelle de 0 à 4,5 ppm se lisant de droite à gauche [37, 107]. D'autre part, la surface sous la raie de résonance est proportionnelle à la quantité de noyaux contenus dans une molécule.

Pour une molécule donnée la fréquence de résonance est ω_n , le déplacement chimique δ est défini par l'équation suivante :

$$\delta = \frac{\omega_n - \omega_{ref}}{\omega_{ref}}$$

ou ω_{ref} est la fréquence de résonance de référence (TMS).

Certaines raies de résonance sont constituées de deux pics (doublets) ou trois pics (triplets) pour un même groupement chimique. Ce phénomène est lié au couplage spin-spin. L'espacement entre deux raies est représenté par la constante de couplage J (Hz).

2. Les techniques SRM

Il existe deux grandes techniques de localisation en SRM : la spectroscopie localisée dite mono-voxel utilisée pour les pathologies localisées ou l'imagerie métabolique dite multi-voxel pour les pathologies diffuses.

a) La SRM mono-voxel

Cette méthode d'acquisition consiste à acquérir un volume d'intérêt par l'intersection de trois plans orthogonaux en appliquant successivement des impulsions sélectives RF dans chaque direction x, y et z. Puis, on excite une coupe par un gradient associé à une impulsion RF. Le signal du volume d'intérêt exploité pour la SRM sera l'intersection de ces trois plans (*figures 7 et 8*). Ce type de séquence permet d'obtenir un spectre d'un volume unique compris entre 1 à 10 cm³ avec un temps d'acquisition inférieur à 5 minutes et un rapport signal sur bruit le plus favorable permettant une quantification la plus fiable des métabolites.

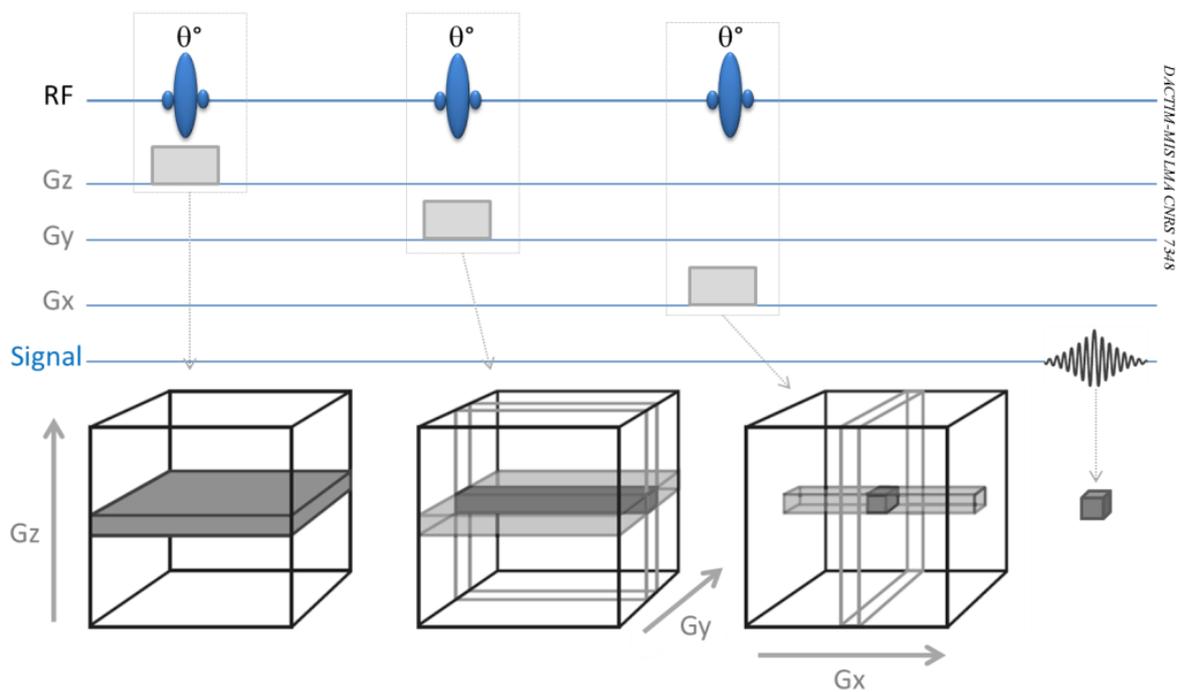
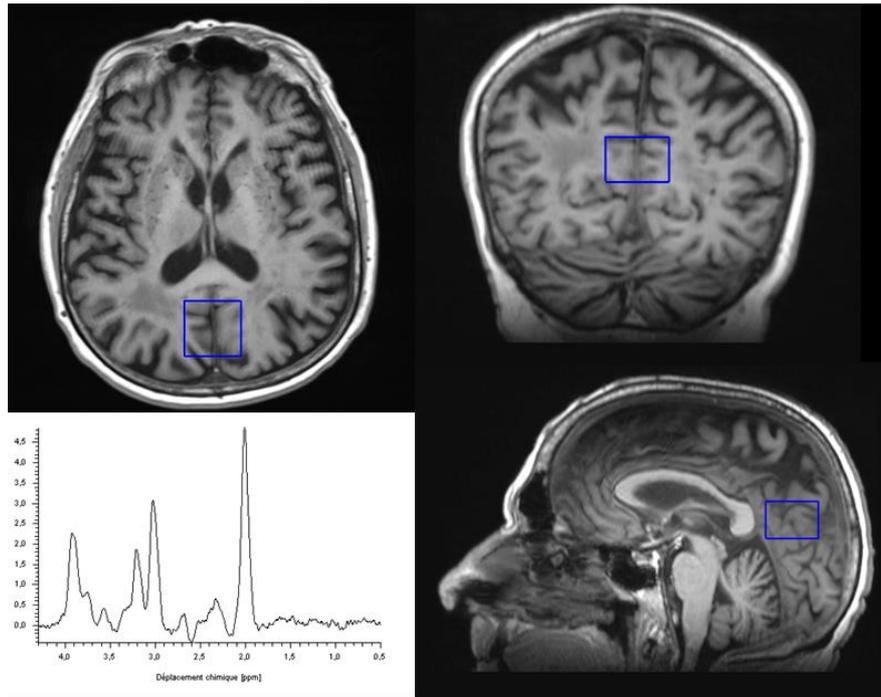


Figure 7 : Principe de la SRM mono-voxel.



DACTIM-MIS LMA CNRS 7348

Figure 8 : Exemple d'un positionnement de voxel dans les trois plans de l'espace ainsi que le spectre associé. Séquences T1, plan axial, coronal et sagittal.

Pour obtenir un spectre de bonne qualité, il est nécessaire de supprimer le pic de l'eau. En effet, l'eau est présente en très grande quantité (grande amplitude de raie de résonance) dans les tissus et sa fréquence de résonance est très proche de celle des métabolites à détecter. Le pic de l'eau masque les signaux des autres molécules dont la concentration est plus faible. La séquence CHESS (CHEMical Shift Selective) permet de le supprimer à partir de trois impulsions RF de 90° centrées sur la fréquence de l'eau et de largeur de bande étroite suivies de gradients déphaseurs dans les trois directions de l'espace (figures 9 et 10).

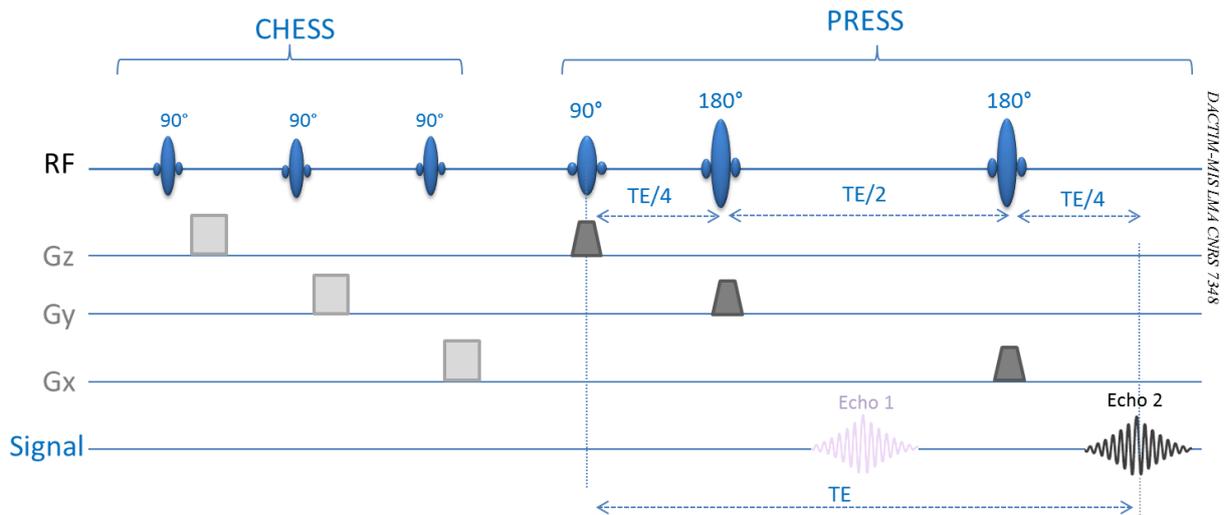


Figure 9 : Principe de la séquence CHES permettant la suppression du pic de l'eau et de la séquence PRESS pour une acquisition monovoxel.

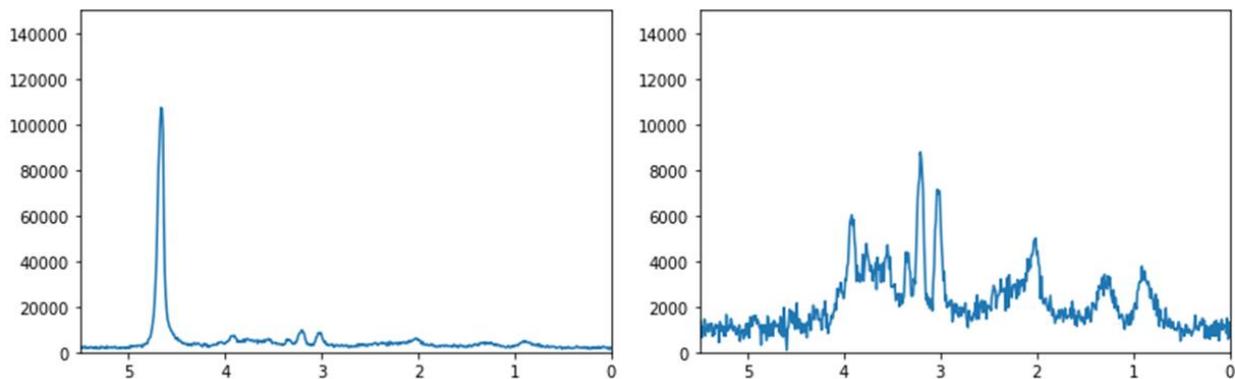


Figure 10 : suppression du Pic de l'eau. A gauche, le spectre proton montrant le pic de l'eau à 4.7ppm et masquant de par son abondance les autres métabolites. A droite, la suppression du pic de l'eau laisse apparaître l'ensemble des résonances du spectre proton.

La suppression du pic de l'eau est placée en avant de l'impulsion d'excitation de la séquence de spectroscopie. Les principales séquences sont les suivantes :

- La séquence STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode) utilise trois impulsions sélectives à 90° associées à l'application d'un gradient dans les trois axes. Le signal en-

registré provient alors d'un écho stimulé produit par la succession d'impulsion RF à 90°.

- La séquence PRESS (Point RESolved Spectroscopy) est basée sur trois impulsions RF de 90°-180°-180° permettant le recueil d'un écho de spin associé à l'application d'un gradient dans les trois axes. Le signal mesuré provient du deuxième écho correspondant à l'intersection des trois plans de coupe (*figure 9*)

Ces deux séquences sont utilisées de manières différentes. En effet, c'est le Temps d'Echo TE représentant le délai avec lequel on enregistre les signaux après la phase d'excitation qui va permettre de gérer le rapport signal sur bruit. La séquence STEAM utilise uniquement des TE court de l'ordre de 15 à 20ms la rendant ainsi moins accessible pour la détection de certains métabolites .de plus, son rapport signal sur bruit est plus faible (signal de l'écho stimulé) que celui de la séquence PRESS. Cette dernière utilise des TE long (135-270ms) et des TE court (35ms) donnant accès aux métabolites qui ont différents temps de relaxation T2 (*figure 11*).

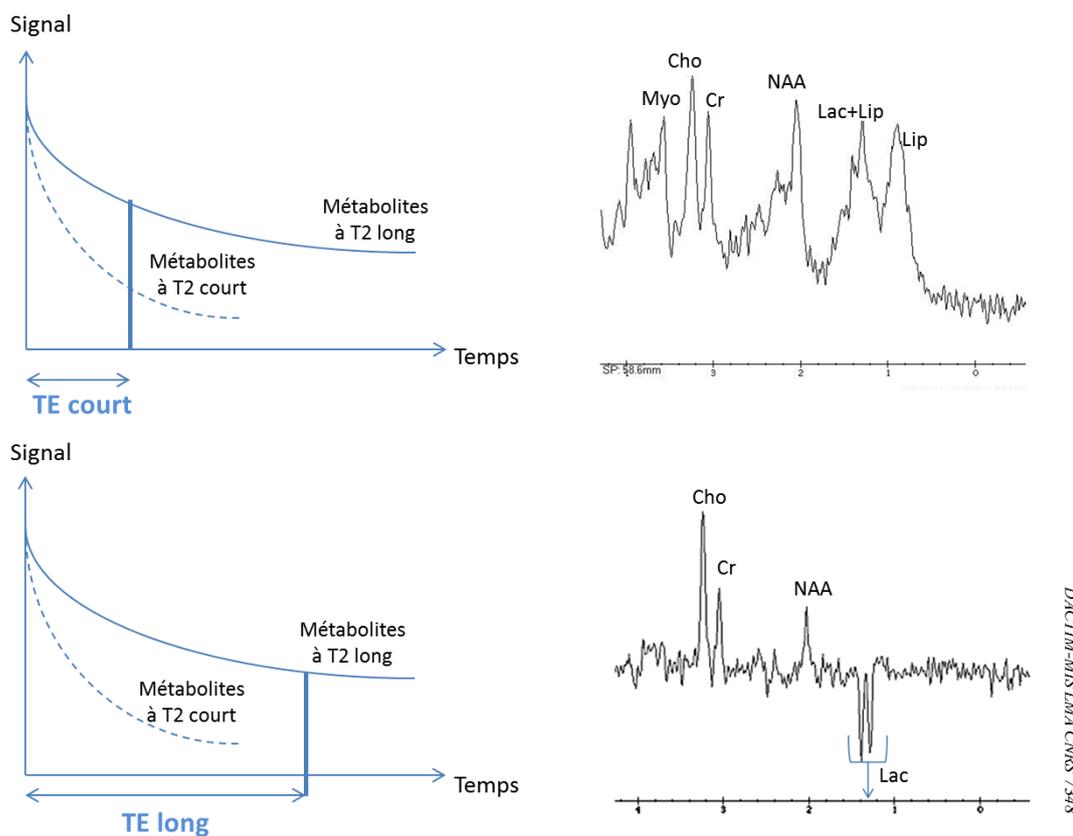


Figure 11 : Spectres obtenus en fonction des temps d'écho et du T2 des métabolites

En SRM proton à TE long, on recueille le signal des molécules ayant un T2 suffisamment long : le N-Acétyl Aspartate (NAA), la créatine (Cr), la choline (Cho) et le lactate (Lac). A TE court, en complément des précédentes, on recueille le signal du myo-inositol (mI), de la résonance du complexe Glutamine-Glutamate-GABA (Glx), et des lipides libres (Lip).

b) Spectroscopie multi-voxel- CSI (Chemical shift Imaging)

La séquence multi-voxel est fondée sur le même principe que la mono-voxel. La séquence CHESS est appliquée pour supprimer le signal de l'eau puis une impulsion sélective dans un axe permet de définir la tranche et des gradients de phase dans les deux autres axes associés à des impulsions RF codent la position des voxels. Le volume d'acquisition est plus important pouvant dépasser les 100cm³ segmenté en sous volume. Le temps d'acquisition est plus long qu'une séquence mono-voxel (5 à 10 minutes) et un rapport signal sur bruit moins bon. Le résultat de ce type de séquence peut être présenté de plusieurs façons : des spectres provenant de chacun des voxels individuels, une cartographie spectrale, des images métaboliques représentant la distribution d'un métabolite (*figure 12*).

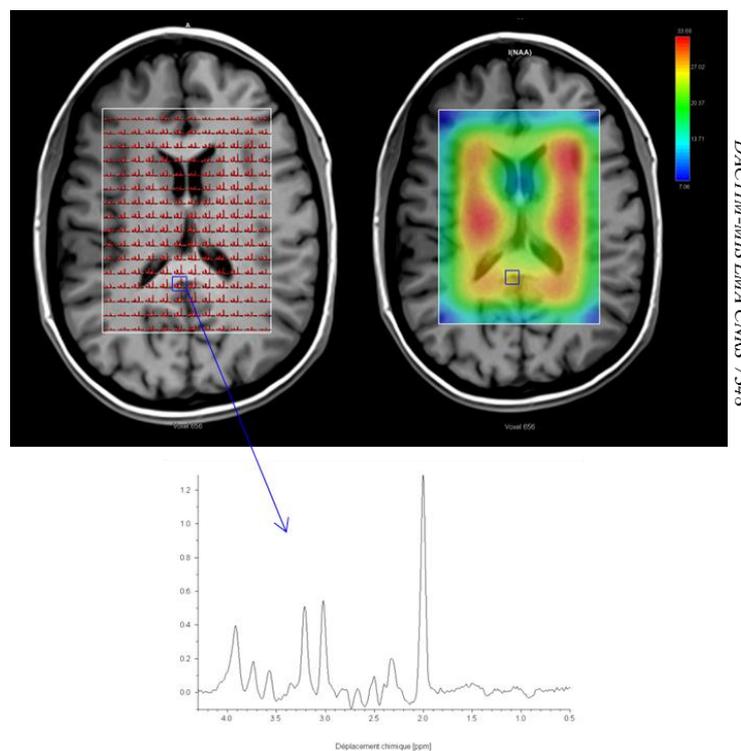


Figure 12 : SRM ¹H multi-voxel : Cartographie spectrale à gauche. Distribution du NAA à droite. Spectre individuel provenant du CCP en bas.

3. Métabolites étudiés

Sont détaillés ci-dessous les principaux métabolites recueillis en spectroscopie proton et leurs implications au sein des processus physiologiques et pathologiques éventuels :

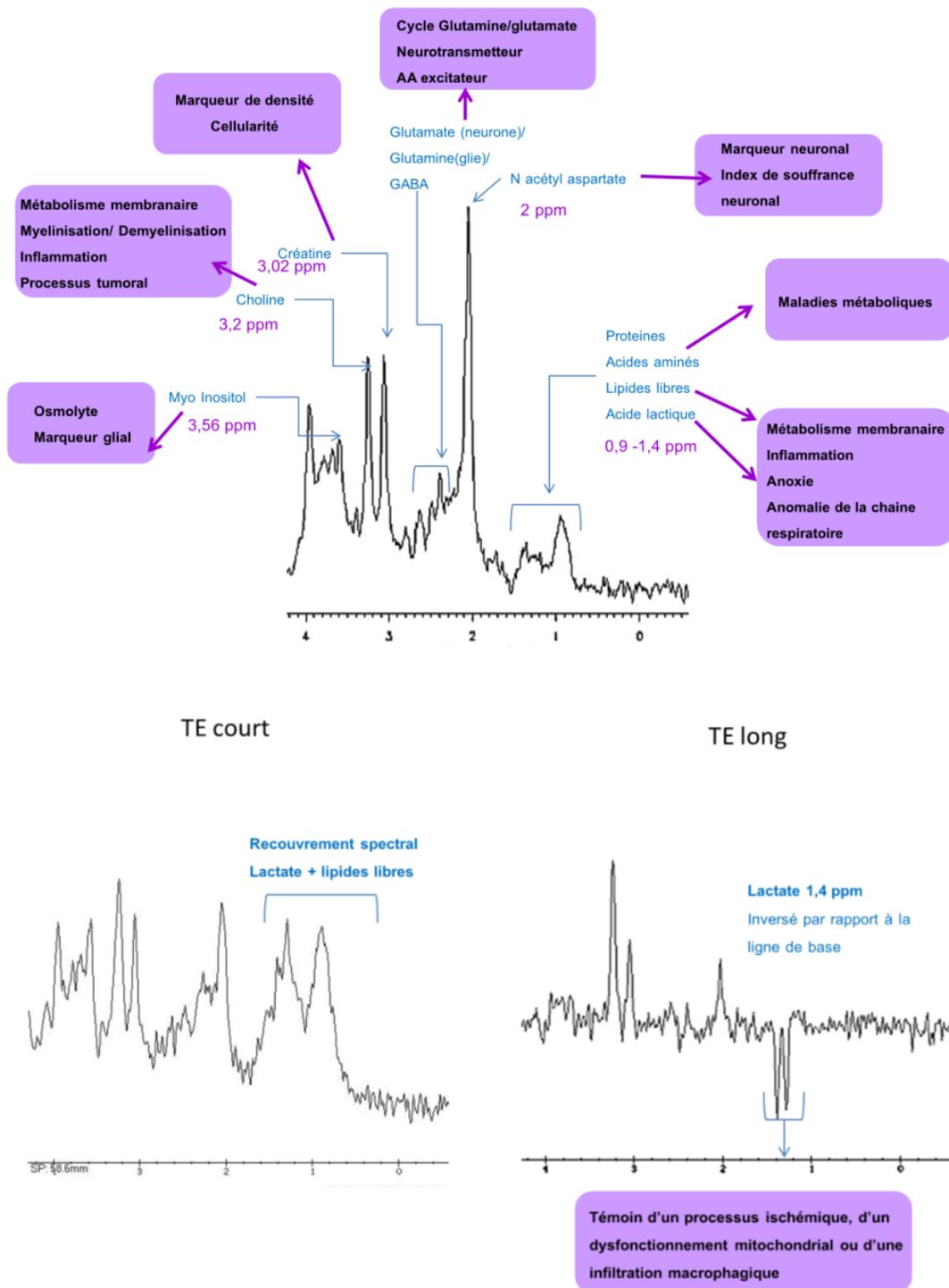


Figure 13 : Spectre du Proton en IRM, principaux métabolites étudiés.

- Le **NAA** (pic de résonance à 2,02 ppm) est une molécule présente uniquement dans les neurones. Considéré comme un marqueur neuronal de synthèse mitochondriale [4], son taux est directement corrélé à la densité et à l'état fonctionnel des cellules neuronales [11]. En effet la diminution des taux de N-acétylaspartate observée dans les états pathologiques neuro-dégénératif par spectroscopie RMN 1H in vivo reflète principalement une production d'énergie mitochondriale altérée via la chaîne respiratoire mitochondriale, qui, couplée à la phosphorylation oxydative conduit secondairement à une perte de cellules neuronales. **Ce marqueur quantitatif de souffrance neuronale** diminue donc en cas de mort neuronale.
- La **créatine/phosphocréatine** (pic de résonance à 3,02 ppm) est une molécule du **métabolisme énergétique** impliquée dans le système de transport à haute énergie, relativement peu affecté lors de pathologie, que l'on utilise donc souvent comme « pic de référence » dans le cas par exemple des calculs de ratios NAA/Cr ou encore Cho/Cr.
- La **choline** (pic de résonance à 3,2 ppm) est impliquée dans la synthèse et le catabolisme des phospholipides, principaux constituants des membranes cellulaires, ce qui en fait un **excellent marqueur de souffrance membranaire**. En effet, elle augmente donc en cas de prolifération cellulaire (tumeurs) ou d'inflammation (sclérose en plaques).
- Le **myo-inositol** (pic de résonance à 3,5 ppm) est un sucre présent dans la glie. Ce **marqueur glial** augmente en cas de prolifération et d'activation gliales (gliomes [38]) et diminue en cas d'atteinte toxique de la glie (encéphalopathie hépatique).
- La **glutamine-glutamate-GABA** se présente sous la forme d'une résonance large, située entre celles du NAA et de la Cr. Ce sont **des marqueurs d'excitation représentant le pool des neurotransmetteurs intra-cellulaires**. Leur intérêt en pratique clinique était limité en grande partie en raison de l'impossibilité de les séparer à 1,5 T. Mais depuis peu, l'évolution technologique à 3 Tesla et l'utilisation de séquences dédiées telles que l'édition spectrale séparée permettent leur analyse précise.
- Le **lactate** (pic de résonance à 1,4 ppm) apparaît sur le spectre sous la forme d'un doublet (recouvrement spectral avec les lipides), positif à temps d'écho court, négatif à temps d'écho long. Presque indétectable en condition physiologique, sa concentration **augmente en cas d'activation du métabolisme anaérobie** (ischémie, crises convulsives par exemple...).

- Les **lipides libres** constituent une résonance large (0,9 à 1,4 ppm) principalement visible à temps d'écho court (ou à temps d'écho long lorsque leur concentration est très élevée). **Leur présence traduit une nécrose cellulaire** (tumeurs de haut grade [39], ischémie) mais également une possible « contamination » du spectre par les lipides du scalp dans le cas par exemple d'un voxel d'intérêt positionné trop superficiellement.

B. La spectroscopie phosphore 31 – SRM ³¹P

1. Principe et Technique

La spectroscopie multi-noyaux nécessite une chaîne de radiofréquence supplémentaire adaptée en fréquence à chaque noyau étudié ($w^{31}\text{P} = 17,2 \text{ MHz/T}$, $w^1\text{H} = 42,6 \text{ MHz/T}$) ainsi qu'une antenne de surface ou une *birdcage* double accord $^1\text{H}/^{31}\text{P}$. Cette dernière étant la seule à même de permettre des résolutions spatiale et spectrale satisfaisantes. Elle permet également de réaliser toutes les acquisitions conventionnelles. Le spectre phosphore s'étend sur 30 ppm (soit 2000Hz à 3 Tesla) avec 7 résonances principales comprises entre 10 et -20ppm (*figure 14*).

La spectroscopie multi-noyaux permet d'affiner l'étude du métabolisme cérébral. La spectroscopie RMN in vivo du phosphore ^{31}P réside dans le rôle clé des molécules phosphorylées dans le métabolisme énergétique cérébral. Plus simple que le spectre proton, le spectre phosphore (*figure 14*) est néanmoins très important, car il apporte de nombreuses informations complémentaires au spectre du proton (^1H).

Par ailleurs, le développement de l'étude en spectroscopie multi-noyaux in vivo fait pendant à celui de l'étude ex-vivo de fragments biopsiques ou des fluides corporels (sang, urine, LCR). Cette voie d'analyse fonctionnelle, multi-nucléaire et multi-localisée, ouvre des possibilités importantes d'étude du métabolisme ; elle a même permis de décrire de nouvelles pathologies.

Les séquences utilisées sont comme en SRM proton des séquences mono-voxel et multi-voxel, uniquement à TE très court.

2. Métabolites étudiés

Dans le détail, voici les fonctions dont il est le reflet [75] :

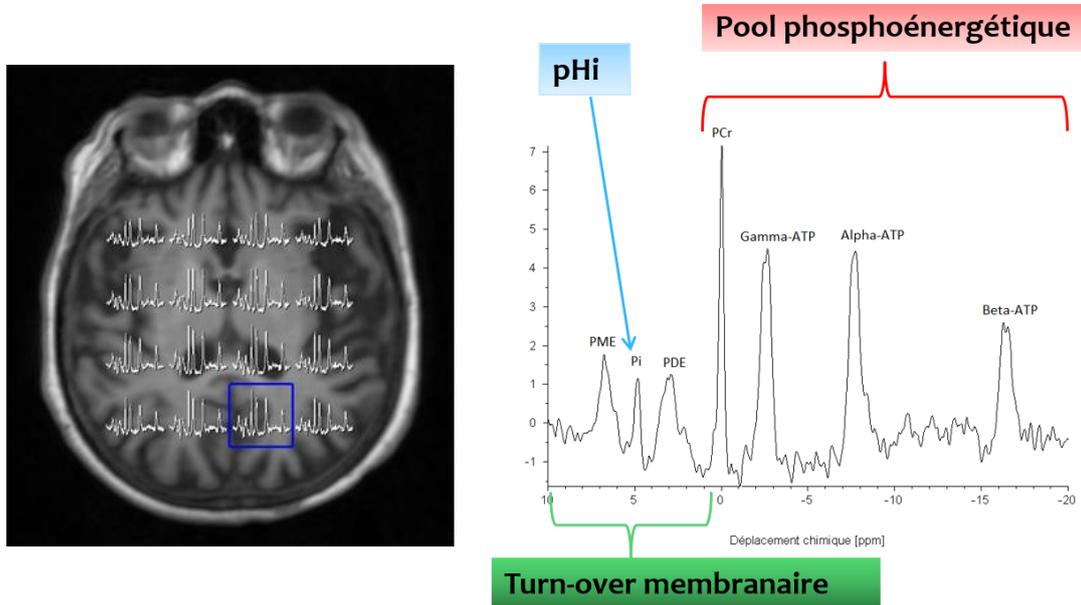


Figure 14 : Spectre du Phosphore en IRM, principaux métabolites et axes énergétiques étudiés

- Les **PME (PhosphoMonoEsters)** reflètent l'**activité anabolique des membranes phospholipidiques**. Le pic du spectre est composé du signal de nombreux métabolites incluant ceux relatifs à la synthèse des membranes phospholipidiques comme la phosphocholine (Pc), le phosphoéthanolamine (PE) (constituant majeur du tissu cérébral normal et tumoral) et les sucres phosphates.
- Les **PDE (PhosphoDiEsters)** reflètent au contraire le **catabolisme membranaire**. Le pic est plus élevé dans la substance blanche que dans la substance grise. Le rapport PME/PDE est représentatif du changement de la membrane phospholipidique.
- Le **Pi (Phosphates inorganiques)** permet le calcul du **pH intracellulaire (pHi)** à partir des variations de position du pic de Pi par rapport à celui de la PCr.

$$pH = 6,75 + \log \left[\frac{-3,27 + \delta Pi}{-\delta Pi + 5,69} \right]$$

$$\text{Ou } \delta HPO_4^{2-} = -5,69 \text{ ppm et } \delta H_2PO_4^- = -3,27 \text{ ppm}$$

- La **PCr (PhosphoCréatinine)** est une molécule phosphorylée riche en énergie, très abondante dans le cerveau dans lequel une haute activité du métabolisme énergétique est requise. Elle sert de tampon pour maintenir le niveau d'ATP constant face à la demande d'énergie via la réaction catalysée par la créatine kinase.
- L'**ATP** est une molécule présente dans tous les organismes vivants et est **la principale source d'énergie** immédiatement disponible pour l'activité des cellules. L'ATP est un produit du métabolisme cellulaire, la plus grande part de l'ATP étant synthétisée par les mitochondries, le reste étant produit par la glycolyse qui peut être très active dans certaines cellules telles que les astrocytes. L'ATP est un phosphate à haute énergie qui sert de substrat à plusieurs types de processus biochimiques. Le spectre phosphore permet de distinguer trois isotopomères de l'ATP sous la forme de trois pics distincts : un doublet γ -ATP, un doublet α -ATP et un triplet β -ATP.

Schématiquement, on retiendra trois grands types d'informations :

Le pool **phosphoénergétique** (PCr et ATP), le **turnover membranaire** (PME, PDE) et le **pH intracellulaire** (Pi).

C. Post-traitement

1. Traitement du signal

La *figure 15* montre les différentes étapes du traitement du signal avant l'analyse du spectre

2. Analyse du spectre

Avant toute analyse du spectre, on se doit de vérifier sa qualité qui dépend de plusieurs paramètres :

- Une bonne suppression du signal de l'eau
- Un bon rapport signal sur bruit
- Une bonne séparation du pic de choline et de créatine (pas de coalescence)

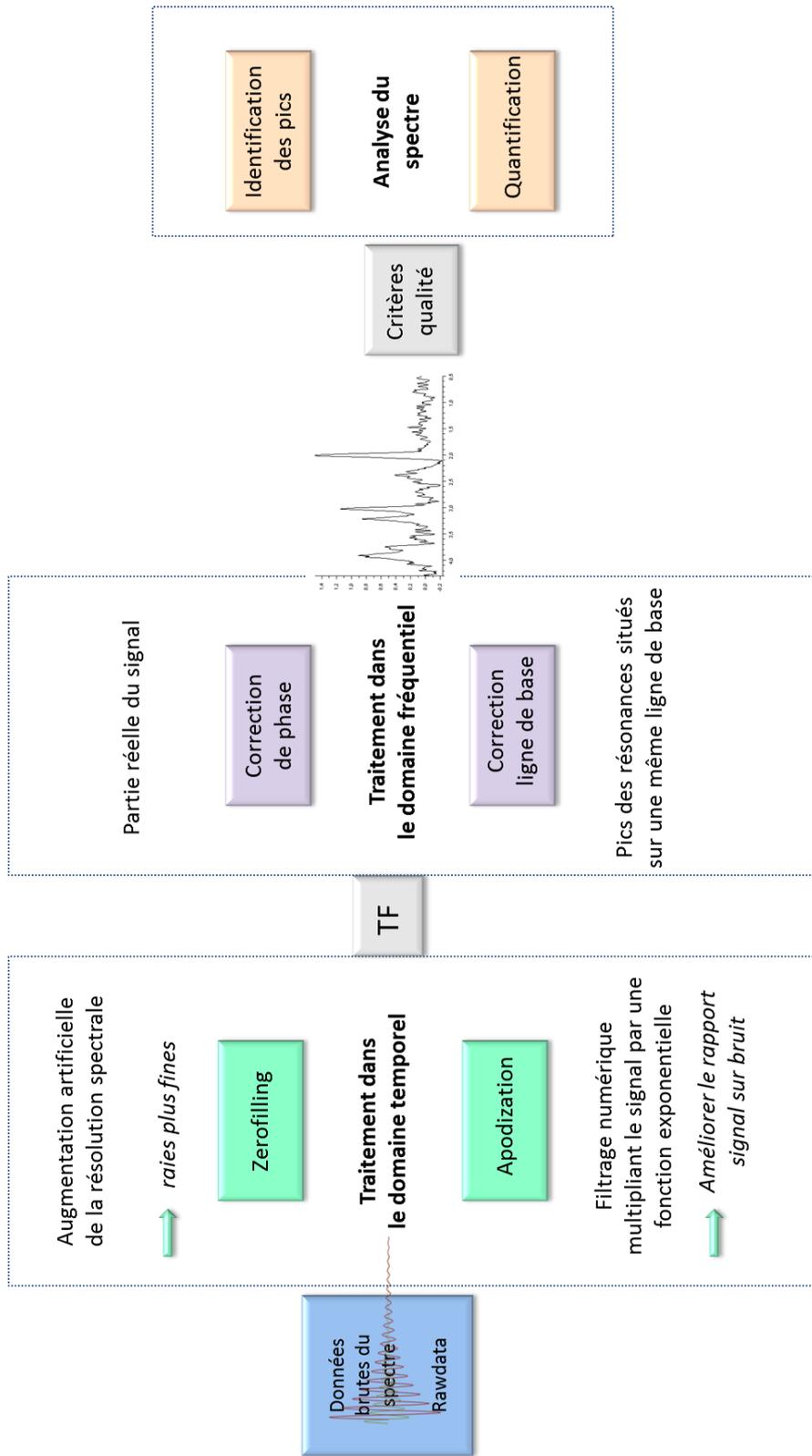
Si le spectre vérifie tous les critères de qualité, la phase d'analyse peut être réalisée ;

La quantification est un point délicat en spectroscopie, quel que soit le noyau exploré. Elle repose sur le fait que l'intensité du signal est corrélée à la concentration du métabolite étudié.

Il existe deux voies d'analyse : la première, **quantitative** tente d'accéder aux concentrations réelles des métabolites dans le volume d'intérêt. Certains logiciels comme *LCModel*, *JMRUI* [123] utilisent de l'information a priori pour modéliser les spectres.

La seconde voie d'analyse est dite **qualitative**, consiste à donner les résultats sous la forme de rapport ou de ratio en choisissant l'un des métabolites comme référence. Dans les pathologies focales, une acquisition controlatérale peut être réalisée dans la région saine afin de comparer les valeurs obtenues dans la région lésée. Par exemple en normalisant la résonance de Créatine de la lésion sur celle de la région hétérolatérale saine. Pour les pathologies diffuses, les résultats sont comparés à ceux d'une population témoin.

Les concentrations des différents métabolites et les valeurs des différents rapports varient en fonction du temps d'écho, du temps de relaxation, de l'âge du patient ou de la région étudiée.



DACTIM-MIS LMA CNRS 7348

Figure 15 : Pipeline du post-traitement des données de spectroscopie.

IV. PROBLEMATIQUE

Plusieurs études (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) [121]; Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) [4]) suggèrent que la maladie d'Alzheimer commence généralement 20 ans avant le début des signes cliniques de la maladie. Ainsi le traitement pourrait être initié trop tardivement devant un diagnostic clinique tardif.

Par conséquent, le développement de méthodes de dépistage précoce au stade préclinique est un sujet d'étude essentiel, car celles-ci permettraient de proposer par la suite une prise en charge précoce, préventive de la maladie ou du moins de son évolution.

Actuellement l'imagerie spectroscopique n'est pas recommandée en pratique clinique courante dans le diagnostic initial d'une plainte mnésique ou bien le suivi des patients souffrant de démence. Cependant, comme évoqués ci-dessus, de nombreuses études ont permis de démontrer l'utilité et le potentiel de la spectroscopie par résonance magnétique à la fois comme outil diagnostique positif et comme argument supplémentaire dans le cadre des diagnostics différentiels de démence.

L'IRM morphologique, quant à elle, est recommandée et réalisée en pratique clinique courante devant l'exploration de tout trouble cognitif et particulièrement en présence de troubles mnésiques [149]. Elle permet en effet comme nous l'avons exposé précédemment d'éliminer des diagnostics différentiels « curables » de syndrome démentiel, de quantifier l'atteinte vasculaire et d'analyser la trophicité cérébrale à la recherche d'un pattern d'atrophie évocateur d'une maladie neuro-dégénérative spécifique (DFT, Démence sémantique, Dégénérescence cortico-basale) et la quantification de l'atrophie hippocampique (MA). Cependant là encore, l'imagerie morphologique peut être mise en défaut, surtout aux stades précoces de la maladie. De plus 11 à 25 % des MA ne présentent pas d'atrophie hippocampique significative [86, 139]. On retrouve chez ces sujets une chute du rapport NAA/Cr dans le CCP [140] : ainsi l'analyse spectroscopique, permet de compléter l'analyse morphologique dans ces cas atypiques.

Par ailleurs, sont actuellement utilisés en pratique clinique courante, mais de façon non systématique le dosage des bio-marqueurs du Liquide céphalo-rachidien (LCR) et l'imagerie par Tomographie par émission de positons. Ces deux techniques souffrent cependant de

plusieurs défauts : leur coût tout d'abord, leur caractère invasif notamment pour les dosages de biomarqueurs du LCR (obtenu par ponction lombaire) ou leur caractère irradiant pour ce qui est de l'imagerie nucléaire. Par ailleurs, diverses études ont d'ores et déjà montré la corrélation entre les dépôts β -amyloïdes dans l'imagerie par TEP et les modifications métaboliques chez les patients MA et donc le recouvrement possible entre les 2 techniques [49]. Bien que l'imagerie nucléaire soit validée dans l'évaluation des plaques amyloïdes et la dégénérescence fibrillaire, celle-ci n'évalue pas directement l'activation microgliale alors que le mI mesuré en spectroscopie IRM apparaît dans la littérature comme un bon candidat en tant que biomarqueur de celle-ci. Une étude de 2011, IRM au carbone 13 établit un lien entre activité micro-gliale et élévation du pic de mI dans la maladie d'Alzheimer [110]. Le mI est précocement augmenté chez les patients Alzheimer, renforçant l'idée déjà évoquée d'une inflammation chronique à l'origine et entretenant la dégénérescence neuronale [107]. Ainsi là où l'imagerie nucléaire rend compte d'une altération macroscopique du cortex cérébral, l'imagerie métabolique étudiée à l'échelle biochimique cellulaire la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer.

La spectroscopie par IRM pourrait donc quant à elle apporter des éléments supplémentaires, de manière non invasive, moins onéreuse, tout en venant compléter l'IRM morphologique plus « classique » par ailleurs déjà recommandée de façon systématique par l'HAS au moins lors du bilan initial de tout trouble mnésique [149] :

- en mettant en évidence une « signature spectroscopique » caractéristique de telle ou telle démence utile au diagnostic initial.
- en faisant émerger un profil évolutif de la maladie, prédictif du déclin cognitif et de la sévérité de l'atteinte clinique.
- en exploitant certains métabolites comme biomarqueurs in vivo de l'action thérapeutiques des éventuels traitements en cours de développement

V. DESCRIPTION DE L'ETUDE

A. Hypothèses

Suite à notre travail de revue de la littérature sur l'utilisation de la SRM dans le cadre des troubles mnésiques, l'hypothèse de cette étude est qu'il existe un profil métabolique caractéristique des patients Alzheimer, MCI et des troubles anxio-dépressifs chez les patients diagnostiqués et suivis dans le cadre d'une plainte mnésique au sein de leur CCP due à la dysfonction neuronale et la perte neuronale dans le processus neuro-dégénératif, ou l'altération des voies métaboliques chez les patients dépressifs.

Notre but est d'identifier un profil métabolique à visée diagnostique des pathologies rencontrées en spectroscopie multi-noyaux dans le cadre de la plainte mnésique notamment chez des patients au stade de MA prodromale (MCI).

B. Objectifs

1. Objectif principal

Identification d'un profil du métabolisme multi-noyaux comme bio-marqueur diagnostique des pathologies les plus fréquemment rencontrées dans le cadre de la plainte mnésique : décrire et comparer les modifications des métabolites cérébraux en SRM ^{31}P et ^1H au sein de notre région d'intérêt (le CCP) chez des patients consultants dans le cadre d'une plainte mnésique entre eux et comparativement à une population de sujets témoins

2. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la comparaison entre elles des données du métabolisme phosphorylé et proton du cortex cingulaire postérieur, obtenues par SRM lors de l'IRM réalisée en pratique courante à l'inclusion chez des patients présentant une plainte mnésique (MA, MCI, troubles anxio-dépressifs) et chez une population de sujets témoins

C. Matériels et Méthodes

1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive monocentrique, prospective, non randomisée. Elle a été soumise et approuvée par le comité d'éthique du Centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers. Les patients inclus ont reçu une information éclairée et ont signé un consentement écrit.

2. Modalités de recrutement et calendrier de l'étude

a) Population de l'étude

Patients pris en charge pour une plainte mnésique au CHU de Poitiers à la consultation « mémoire » (neurologie ou gériatrie).

b) Lieu et durée de l'étude

Cette étude se déroule sur une période totale de 3 semaines pour chaque patient : délai séparant les visites V1 et V2. Le recrutement des patients et l'ensemble des examens non radiologiques (tests cognitifs) a lieu au CHU de Poitiers au sein des services de neurologie (Pr NEAU) et gériatrie (Pr PACCALIN) dans le cadre de la consultation mémoire. L'inclusion et l'ensemble des examens d'imagerie (IRM) se sont déroulés au CHU de Poitiers dans le service d'imagerie médicale sous l'égide du laboratoire DACTIM-MIS (Pr GUILLEVIN).

c) Echantillon

Les patients éligibles, consultant au CMRR (centre de mémoire de ressource et de recherche) du CHU de Poitiers dans le cadre d'une plainte mnésique, ont été identifiés à partir des consultations habituelles de prise en charge, par les investigateurs de l'URC du CHU, dans leur pratique médicale quotidienne.

Une fois identifiés, ceux-ci ont été dans un deuxième temps inclus après information orale et écrite puis signature d'un consentement écrit. Ils ont ensuite bénéficié d'IRM sur la plateforme d'imagerie du CCV (Centre cardio-vasculaire) du CHU et ont été évalués et suivis au CMRR.

Le protocole de l'étude ainsi qu'une copie de l'information et du formulaire de consentement éclairé destinés aux patients ont été préalablement soumis au comité d'Ethique du CHU de Poitiers. L'étude a reçu un avis favorable à sa réalisation selon les dispositions conformes à la loi française.

Critères d'inclusion :

Les patients devaient présenter **tous** les critères d'inclusion pour être éligibles :

- Patients consultant au CMRR de Poitiers (neurologie ou gériatrie) dans le cadre d'une plainte mnésique pour laquelle une IRM est requise dans le cadre habituel de la démarche diagnostique.
- Agés de moins de 90 ans
- Sujet libre, sans tutelle ou curatelle ni subordination
- Patients bénéficiant d'un régime de Sécurité Sociale ou en bénéficiant par l'intermédiaire d'une tierce personne
- Résultat du MMSE entre [20-30]

Critères de non inclusion :

Les patients ne devaient présenter **aucun** des critères de non inclusion pour être éligibles :

- Patients âgés de 90 ans ou plus
- Patients ne bénéficiant pas d'un régime de Sécurité Sociale ou n'en bénéficiant pas par l'intermédiaire d'une tierce personne
- Personnes bénéficiant d'une protection renforcée (mineurs), personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social, les majeurs sous protection légale, et les malades en situation d'urgence.
- Femmes enceintes ou allaitantes, femmes en âge de procréer ne disposant pas d'une contraception efficace (hormonal/mécanique : per os, injectable, transcutané, implantable, dispositif intra-utérin, ou bien chirurgical : ligature des trompes, hystérectomie, ovariectomie totale)
- Impossibilité de donner son consentement
- MMSE < 20

- Contre-indication à l'IRM
- Pronostic vital engagé à court terme ne permettant pas de mener l'étude à terme
- Pathologie psychiatrique sévère non équilibrée
- Dépression sévère selon l'échelle HAD (Score ≥ 15)
- Maladie neurologique non dégénérative (AVC, sclérose en plaque ...)

Les sujets témoins ont été recrutés dans le cadre d'une thèse précédemment réalisée dans le service dans le cadre d'une étude spectroscopique portant sur les troubles obsessionnels compulsifs [42].

d) Calendrier et schéma de l'étude

La participation de l'étude s'est déroulée sur 3 visites à partir de l'inclusion, étalées sur 3 semaines pour chacun des patients, tel qu'exposé sur la *figure 16*.

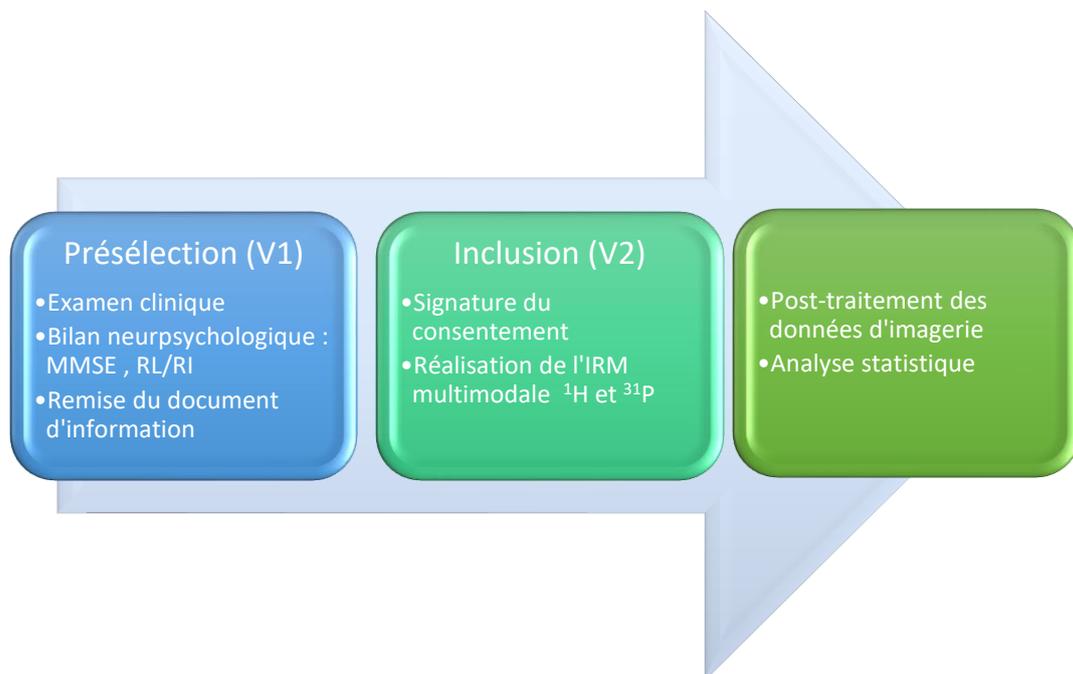


Figure 16 : Schéma du déroulement chronologique de l'étude sur 3 semaines ans, 2 visites.

Pré-selection (V1)

Lors des consultations mémoire, il est proposé à chaque patient répondant aux critères d'inclusion et de non-inclusion de participer à la recherche. Au cours de cette étape, réalisée par l'un des investigateurs de l'étude, chaque patient est informé oralement du but de l'étude,

et l'investigateur répond à toutes les questions concernant l'objectif, la nature, les contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Puis, il remet un document d'information au patient.

Un rendez-vous d'IRM est alors programmé. En effet, les recommandations de 2011, mises à jour en 2018, de la HAS préconisent la réalisation d'une IRM de façon systématique dans l'exploration des troubles cognitifs.

Par ailleurs, dans le cadre de la prise en charge habituelle de la plainte mnésique un bilan neuropsychologique est réalisé. Celui-ci comporte au minimum un MMSE, et un test RL/RI. Les antécédents médicaux ainsi que les traitements sont également recueillis et consignés dans le dossier médical.

L'investigateur précise dans le dossier médical du sujet sa participation à la recherche, les modalités de l'information du patient.

Visite d'inclusion et réalisation de l'IRM (V2)

Lorsque le patient revient pour son IRM, après vérification de l'absence de survenue d'un critère de non inclusion, le consentement libre et éclairé est recueilli, daté et signé par le sujet et l'investigateur puis un exemplaire est conservé dans le dossier médical et un exemplaire sera remis au sujet. L'investigateur précise dans le dossier médical du sujet sa participation à la recherche, les modalités du recueil du consentement ainsi que celle de l'information.

Une fois le consentement signé, le sujet bénéficie d'un examen IRM sans injection de produit de contraste incluant la spectroscopie par résonance magnétique multi-nucléaire (^1H - ^{31}P) et une imagerie du sodium d'une durée totale de 50 minutes.

Le protocole IRM est détaillé dans le chapitre IRM acquisition et traitement.

En cas de survenu d'un critère de non-inclusion dans l'intervalle séparant la *visite de pré-inclusion VI* et la *visite d'inclusion V2*, le patient n'est pas inclus et bénéficie d'une IRM morphologique « classique » (sans séquences de SRM) telle que recommandée par l'HAS dans le cadre d'exploration de troubles mnésiques.

Après l'analyse de l'ensemble des éléments un diagnostic de Maladie d'Alzheimer probable, de MA prodromale (MCI) ou de troubles anxio-dépressifs sera posé.

3. Evaluations cliniques

a) Le MMSE

Il s'agit d'un test d'évaluation permettant d'apprécier globalement les fonctions cognitives d'un patient. Le **Mini Mental State (MMS)** comprend 30 questions et est noté sur 30 points. Le degré de sévérité de la démence est considéré comme léger avec un score supérieur à 20, modéré entre 10 et 20, alors qu'en dessous de 10, la démence est considérée comme sévère. Sa durée de réalisation est d'environ 10 minutes ce qui en fait un test facilement réalisable au lit du malade en pratique clinique courante. Il est couramment utilisé pour suivre l'évolution de la maladie d'Alzheimer (MA) du stade léger à sévère : en effet pour le repérage de la MA il présente une sensibilité évaluée entre 81.3 et 92.9 % et une spécificité allant de 81.8 à 89.7% selon les études [66].

Il présente de nombreux avantages : sa réalisation est brève et requiert peu de formation, il permet d'établir rapidement un portrait sommaire du fonctionnement de plusieurs domaines cognitifs et de suivre dans le temps l'évolution du patient sur le plan cognitif. Enfin répandu et utilisé dans de nombreux pays, il permet de classer les patients selon le stade de sévérité de l'atteinte cognitive et est fréquemment utilisé dans la constitution de groupes d'études ou de recherche : il s'agit en effet du test neuropsychologique le plus utilisé à l'échelle internationale dans le processus de repérage rapide des troubles neuro-cognitifs.

Il présente cependant quelques défauts : peu sensible aux troubles neuro-cognitifs légers (20 à 93 % selon études), il n'évalue pas les fonctions exécutives et le score global peut varier en fonction de l'âge, du sexe et du niveau de scolarité (adaptations nécessaires). Il ne permet pas par ailleurs à lui seul d'établir un diagnostic précis d'un trouble neuro-cognitif ni d'en préciser le type.

4. IRM : acquisition et post-traitement

Le protocole inclut une IRM multimodale lors de la visite d'inclusion (V2).

Le déroulement des IRM, le positionnement dans l'appareil, la durée de l'examen, l'utilisation d'antennes sont expliqués au patient avant la réalisation de celles-ci.

Le protocole IRM est sans injection de produit de contraste comme prévu dans la prise en charge classique du diagnostic des troubles cognitifs et pour l'étude, a été rajoutée la spectroscopie par résonance magnétique multi-nucléaire (^1H - ^{31}P).

Le protocole IRM a été réalisé sur un appareil Siemens SKYRA 3 Tesla (Siemens, Erlangen, Germany) au CHU de Poitiers (*figure 17*; Equipe DACTIM-MIS, Pr GUILLEVIN et C. GUILLEVIN, ingénieur de recherche, PhD). Il a nécessité l'utilisation de deux antennes : une antenne 20 canaux pour toutes les acquisitions anatomiques ainsi que la spectroscopie proton et une antenne double accord $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ (Rapid Medical Imaging), permettant des résolutions spatiales et spectrale satisfaisantes, avec une chaîne de radiofréquence supplémentaire adaptée en fréquence à chaque noyau étudié ($w^{31}\text{P} = 17,2 \text{ MHz/T}$, $w^1\text{H} = 42,6 \text{ MHz/T}$). L'examen durait approximativement une heure et se déroulait en deux parties à cause du changement de matériel, laissant ainsi le temps au patient de se reposer.



Figure 17 : IRM Skyra 3T, Siemens, du CHU de Poitiers, tous droits réservés

Le protocole IRM pour la prise en charge habituelle de la pathologie était le suivant :

- une séquence axiale 3D T1 MPRAGE : TR = 4000ms, TE = 381ms, TI = 380ms, voxel $0,5*0,5*0,5\text{mm}^3$

- une séquence sagittale 3D FLAIR : TR =5000ms, TE =399ms TI =1800ms

La spectroscopie par résonance magnétique multi-nucléaire spécifique à la recherche a été réalisée au niveau du cortex cingulaire postérieur (CCP) (*figure 18*)

- SRM- ^1H mono-voxel, TR= 1700ms, TE= 35 ; 135ms, nex=160, taille du voxel $28*28*20\text{mm}^3$ (*figure 18*)

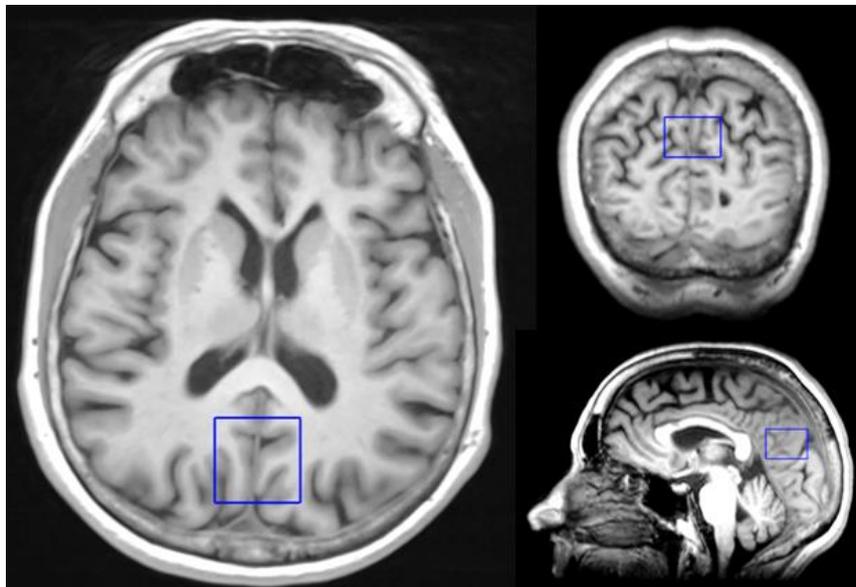


Figure 18 : Positionnement du mono-voxel SRM ^1H au sein du CCP.

- La séquence SRM- ^{31}P est une séquence multi-voxel (FID), TE=2.7ms, TR=1000ms. La matrice initiale $8*8*8$ est extrapolée à $16*16*16$. Le voxel final reconstruit mesure alors $25*25*25\text{mm}^3$ (*figure 19*)

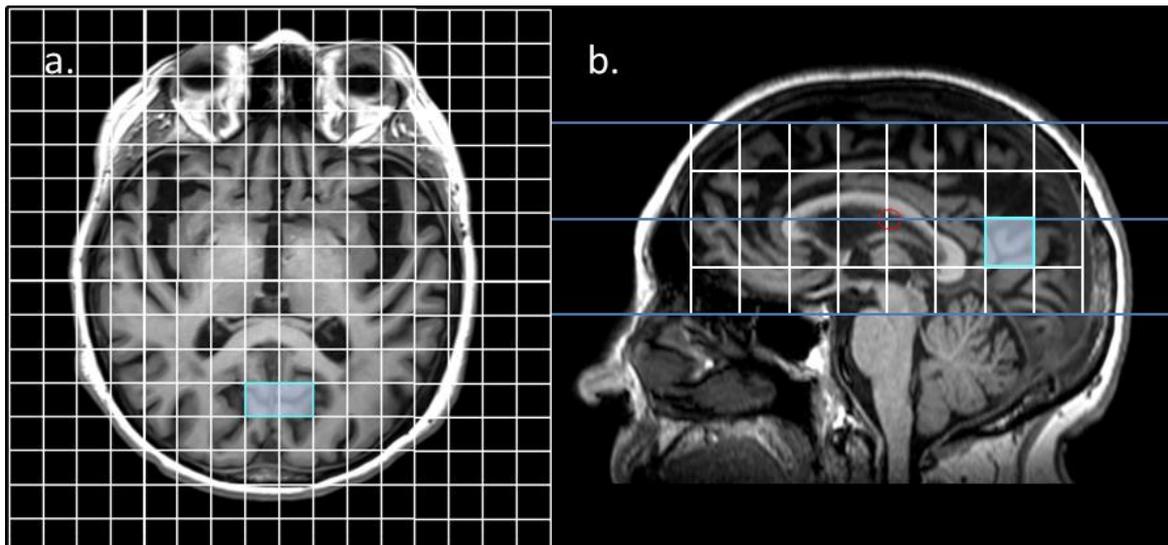


Figure 19 : a) Sélection des voxels d'intérêt sur la grille d'acquisition multi-voxel SRM ³¹P dans le plan axial et sagittal (b)

Les acquisitions de spectroscopie ont été réalisées au sein du Cortex Cingulaire Postérieur (CCP). Des études publiées sur le sujet ont démontré que le CCP avait une fiabilité de mesure et une sensibilité plus importante que les autres régions cérébrales (dont l'hippocampe).

Il s'agit d'une structure cérébrale bien définie, médiane, bien repérable par rapport au corps calleux, permettant une reproductibilité des mesures, avec un échantillonnage « pur » du cortex et un positionnement précis du voxel d'analyse (*figure 20a*) comparativement aux hippocampes qui sont de petites structures anatomiques temporales internes, doubles, d'analyse limitée et sujettes aux artéfacts lors de l'acquisition du signal SRM, et de surcroit de trop petite taille pour analyser le cortex seul (limitation de la résolution spatiale). En effet, la proximité immédiate du LCR au niveau des cornes temporales des ventricules latéraux perturbe le signal et la mesure des pics de métabolites en spectroscopie (*figure 20b*).

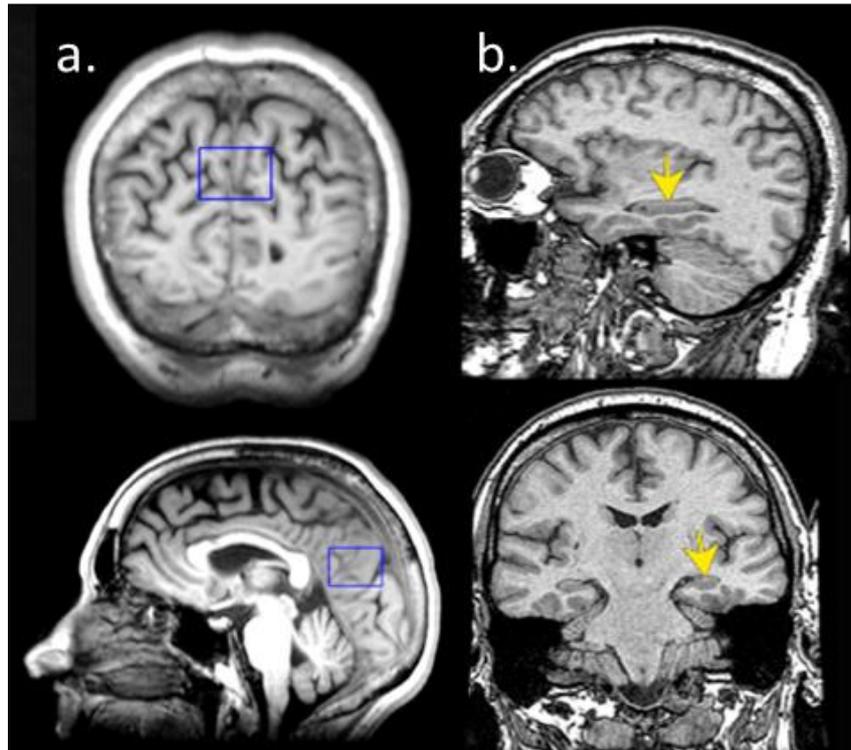


Figure 20 a) Positionnement du voxel d'intérêt au sein du CCP, b) Situation anatomique des hippocampes (flèches) à proximité de la corne ventriculaire temporale interne

Les concentrations des métabolites obtenus par spectroscopie par résonance magnétique multi-nucléaire étaient les suivantes :

- en SRM ^1H : NAA, Cho, Cr
- en SRM ^{31}P : PME, PDE, PCr, α -ATP, β -ATP, γ -ATP

Les données brutes de SRM- ^1H et SRM- ^{31}P ont été récupérées et stockées à chaque examen IRM sous la forme de raw data (.rda).

La quantification est un point délicat en spectroscopie, et ceci quel que soit le noyau utilisé. Elle repose sur la corrélation entre l'intensité du signal et la concentration du métabolite d'intérêt (pic repéré par sa position en fréquence). Dans cette étude, le post-traitement des données SRM- ^1H et ^{31}P a été réalisé avec le logiciel JMRUI.[87, 123]une correction de phase et de la ligne de base est nécessaire pour déterminer les aires sous les pics des métabolites considérés et permettant une quantification qualitative avec l'algorithme AMARES (*Advanced method for accurate robust and efficient spectral fitting*) [132].

5. Variables enregistrées

Il a été relevé les caractéristiques générales des patients : âge, sexe, trouble mnésique, date de début des troubles.

Les patients ayant passés des tests neuro-psychologiques, les résultats au MMSE et RL/RI-16 ont été recueillis.

Enfin, concernant la SRM multinoyaux les concentrations en valeur absolue de l'ensemble des métabolites ont été consignées ainsi que les ratios de métabolites d'intérêt, en SRM- ^1H (NAA, Cho, Cr, NAA/Cr, Cho/Cr, NAA/Cho) et ^{31}P (PME, PDE, PCr, α -ATP β -ATP, γ -ATP, PME/PDE, α -ATP/PCr, β -ATP/PCr, γ -ATP/PCr et ATP-totaux/PCr (ATP-totaux = α -ATP+ β -ATP+ γ -ATP).

6. Plan d'analyse statistique

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel R (*The R Project For Statistical Computing*) version 3.6.1 sous Windows. Package : *prodlim*, *carData*, *mvtnorm*, *survival*, *TH.data*, *MASS*.

a) Analyse descriptive

Une analyse descriptive a été réalisée afin de représenter les caractéristiques démographiques des sujets témoins et des patients répartis selon les groupes suivants : MA probable, MA prodromale, Troubles anxio-dépressifs. Les variables continues ont été représentées par les paramètres suivants d'analyse statistique descriptive : moyennes et écart-types (tests de Tukey)

b) Analyse de l'objectif principal

Les différences de concentration de métabolites cérébraux étudiés au sein du CCP (SRM- ^1H : NAA, Cho, Cr ; SRM- ^{31}P : PME, PDE, PCr, PE, PC, GPE, GPC, α -ATP, β -ATP, γ -ATP, pHi) ainsi que leur rapport (NAA/Cr, Cho/Cr, NAA, Cho, PME/PDE) entre les différents groupes ont été évalué à l'aide de tests de comparaison.

Nous avons utilisé un test d'analyse de la variance de type ANOVA (**AN**alysis **Of** **V**ariance) avec pour hypothèse nulle H_0 : absence de variation significative de la moyenne des 4 groupes et hypothèse alternative H_1 : il existe au moins une valeur de moyenne statistiquement significativement différente des autres. Les résultats de l'analyse ANOVA sont représentés de la manière suivante : (F= valeur de F, degré de liberté, valeur de p)

Un test de comparaisons multiples de Tukey, a été réalisé dans le but de distinguer parmi les échantillons, ceux qui diffèrent significativement des autres.

c) Risque de première espèce pour l'ensemble des objectifs

Le seuil de significativité a été fixé à 0.05 pour l'ensemble des tests.

VI. RESULTATS

A. Caractéristiques générales des patients

Les statistiques descriptives démographiques des sujets ayant participé à l'étude sont présentées dans le *Tableau 1* ci-dessous.

	Témoins (n=20)	MA prodromale (n=9)	MA probable (n=11)	TAD (n=8)	p-valeur
Age (années)	31.65 ± 7.95	68.33 ± 9.45	73.54 ± 9.61	64.74 ± 15.24	p<0.001 (vs témoins)
Sexe H : F	11 : 9	5 : 4	5 : 6	2 : 6	

Tableau 1 – Caractéristiques démographiques des sujets de l'étude

B. Résultats de l'objectif principal

Nous avons comparé les moyennes des concentrations de métabolites à l'aide d'un test ANOVA à un facteur, en SRM-¹H et ³¹P, entre les différents groupes : sujets témoins, patients MA probable, patients MA prodromale, et patients TAD au sein de la région anatomique étudiée, le CCP. L'analyse de ces données, a mis en évidence plusieurs résultats significatifs (*Tableau 2*) :

	Témoins (n=20)	MA prodromale (n=9)	MA probable (n=11)	TAD (n=8)	ANOVA	
SRM ¹H	Moyenne [min-max]	Moyenne [min-max]	Moyenne [min-max]	Moyenne [min-max]	F (F, degré de liberté)	P value
NAA/Cho	2.58 [2.42 ; 2.75]	1.49 [1.31 ; 1.67]	1.50 [1.42 ; 1.58]	1.47 [1.33 ; 1.60]	F=76.27,ddl=43	p<0.001
NAA/Cr	1.92 [1.82;2.02]	1.13 [1.04 ; 1.22]	1.11 [1.05;1.16]	1.22 [1.16;1.27]	F=108.96, ddl=43	p<0.001
Cho/Cr	0.75 [0.69;0.82]	0.77 [0.70 ; 0.83]	0.74 [0.71 ;0.77]	0.84 [0.77 ;0.90]	F=1.87, ddl=43	p=0.149
SRM ³¹P						
PME/PDE	0.89 [0.80;0.99]	0.77 [0.69 ; 0.85]	0.85 [0.76 ; 0.93]	0.70 [0.61 ; 0.79]	F=3.82, ddl=43	p=0.017
α -ATP/PCr	1.35 [1.23;1.47]	2.82 [0.40 ; 5.24]	1.68 [1.54;1.82]	1.85 [1.53 ; 2.17]	F=2.11, ddl=43	p=0.115
β -ATP/PCr	0.88 [0.79 ; 0.96]	1.23 [0.99 ; 1.47]	1.13 [1.04 ; 1.23]	1.22 [1.00 ; 1.45]	F=7.41, ddl=43	p<0.001
γ -ATP/PCr	1.33 [1.25 ; 1.41]	1.92 [1.66 ; 2.19]	1.83 [1.72 ; 1.93]	1.97 [1.66 ; 2.29]	F=18.04, ddl=43	p<0.001
ATP-tot/PCr	3.56 [3.32 ; 3.79]	5.23 [4.17 ; 6.30]	4.64 [4.34 ; 4.93]	5.05 [4.22 ; 5.87]	F=10.63, ddl=43	p<0.001

Tableau 2 – Analyse descriptive des rapports de métabolites ¹H et ³¹P dans le CCP en fonction des groupes témoins, MA prodromale, MA probable et TAD : analyse de variance ANOVA à un facteur

1. SRM-¹H

a) Choline/Cr :

L'analyse de variance n'a pas mis en évidence de différence significative inter-groupe ($F=1.88$, $ddl=43$ $p=0.149$). On observera néanmoins une tendance non significative à l'augmentation du rapport Cho/Cr chez les patients MA prodromale et TAD comparativement aux patients témoins ($0.187 < p < 0.984$). Il n'existe aucune différence significative entre le rapport Choline/Cr des patients témoins et des patients MA $p=0.983$.

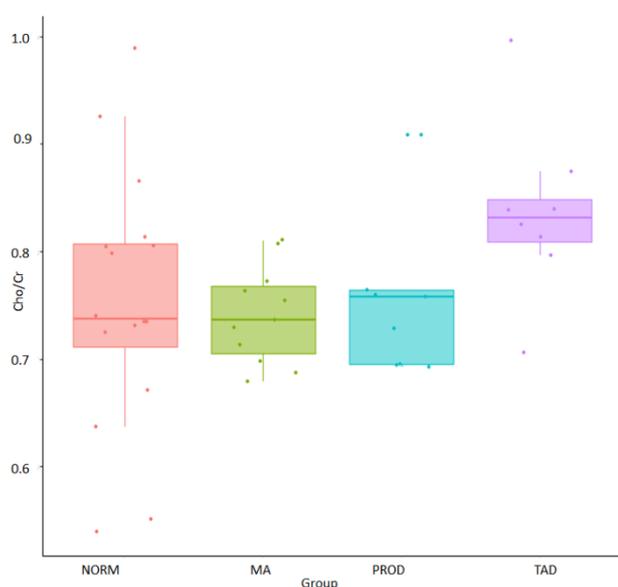


Figure 21

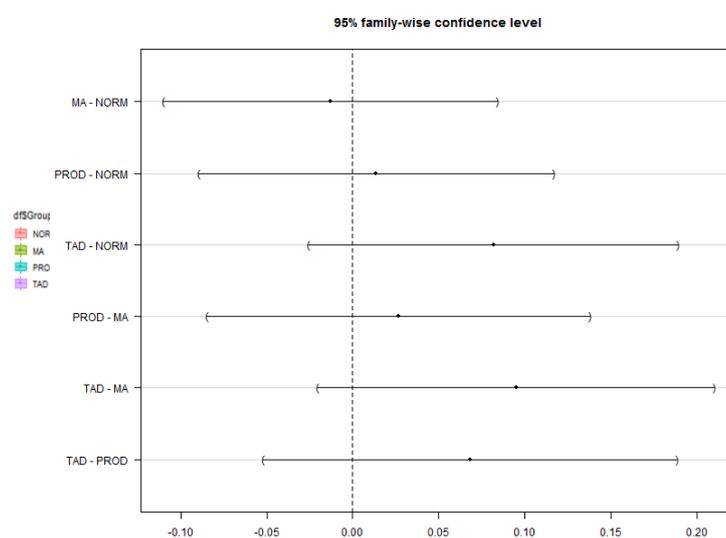


Figure 22

Figure 21 : Rapport Cho/Cr en fonction des groupes : sujets témoins (NORM), MA probable (MA), MA prodromale (PROD) et troubles anxio-dépressifs (TAD) ; boxplot.

Figure 22 : Comparaison multiple (test de Tukey) du rapport Cho/Cr en fonction des groupes : sujets témoins (NORM), MA probable (MA), MA prodromale (PROD) et troubles anxio-dépressifs (TAD) ; intervalle de confiance à 95%.

b) NAA/Cr

L'analyse de variance retrouve une différence inter-groupe significative ($F=108.96, ddl=43$ $p<0.001$), due à une diminution significative du ratio NAA/Cr chez les patients MA prodromale, MA probable et TAD comparativement aux sujets témoins (tous $p<0.001$). Nous n'observons pas de différence significative inter-groupe entre les patients MA probable, MA prodromale et TAD, mais nous observons une diminution de la mesure du ratio NAA/Cr dans cet ordre : $TAD > MA$ prodromale $> MA$ probable ($0.3 < p < 0.9$).

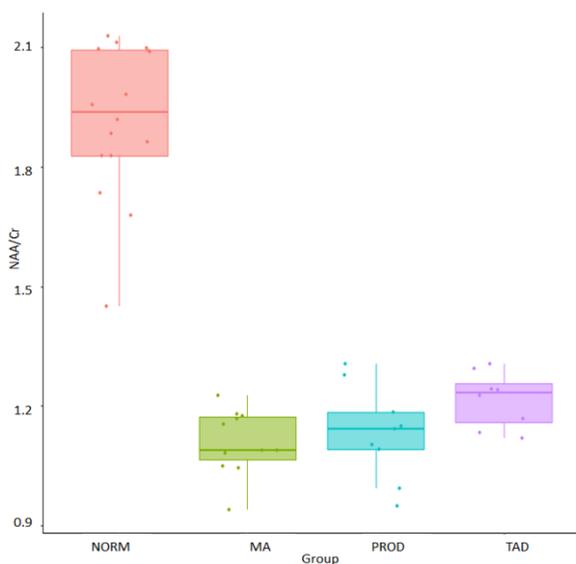


Figure 23

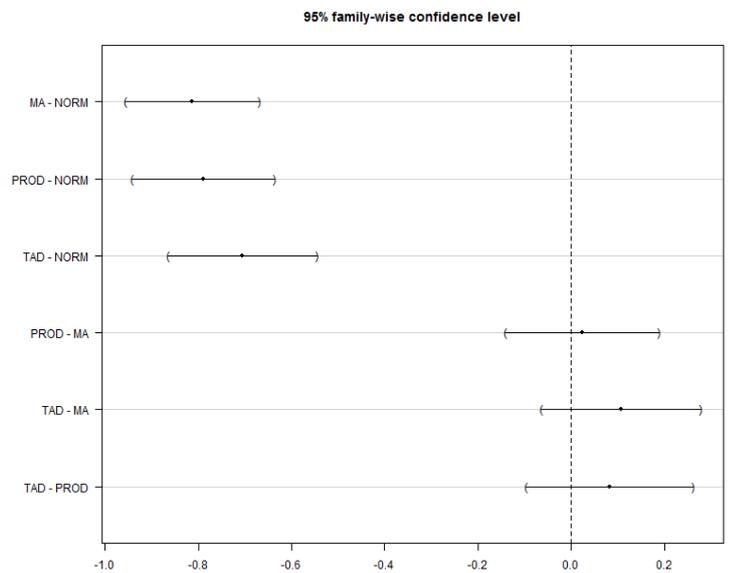


Figure 24

Figure 23 : Rapport NAA/Cr en fonction des groupes : sujets témoins (NORM), MA probable (MA), MA prodromale (PROD) et troubles anxio-dépressifs (TAD) ; boxplot.

Figure 24 : Comparaison multiple (test de Tukey) du rapport NAA/Cr en fonction des groupes : sujets témoins (NORM), MA probable (MA), MA prodromale (PROD) et troubles anxio-dépressifs (TAD) ; intervalle de confiance à 95%.

c) NAA/Choline :

L'analyse de variance retrouve une différence inter-groupe significative ($F=76.27, ddl=43, p<0.001$) due à une diminution statistiquement significative du rapport NAA/Choline chez les patients MA prodromale, MA probable et TAD comparativement aux sujets témoins (tous $p<0.001$). Nous n'observons pas de différence significative inter-groupe entre les patients MA probable, MA prodromale et TAD ($0.9 < p < 1$)

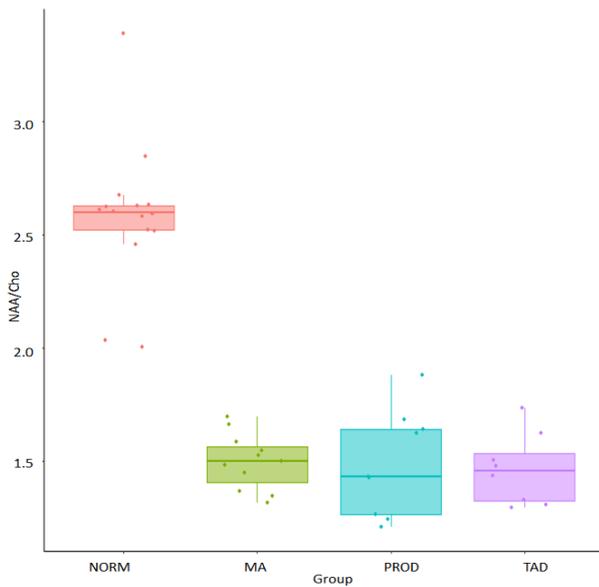


Figure 25

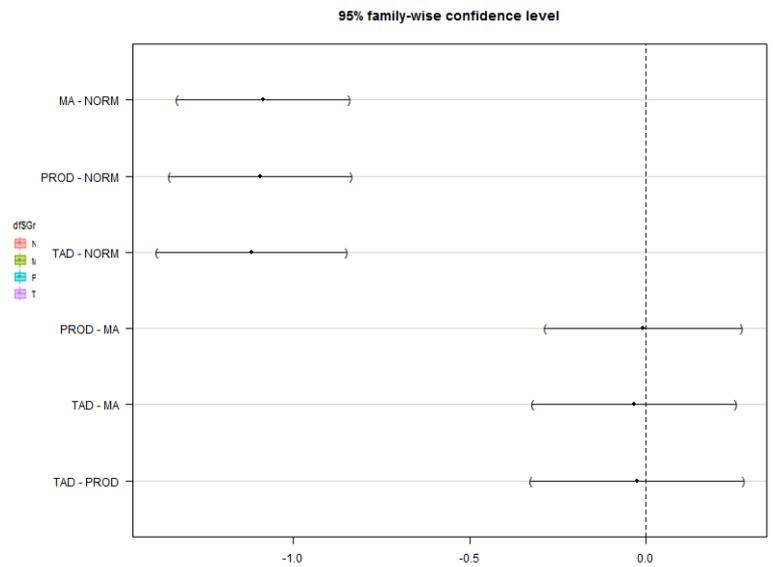


Figure 26

Figure 25 : Rapport NAA/Cho en fonction des groupes : sujets témoins (NORM), MA probable (MA), MA prodromale (PROD) et troubles anxio-dépressifs (TAD) ; boxplot.

Figure 26 : Comparaison multiple (test de Tukey) du rapport NAA/Cho en fonction des groupes : sujets témoins (NORM), MA probable (MA), MA prodromale (PROD) et troubles anxio-dépressifs (TAD) ; intervalle de confiance à 95%.

2. SRM-³¹P

a) PME/PDE

L'analyse de variance retrouve une différence inter-groupe significative ($F=3.82, ddl=43, p=0.017$) due à une différence significative de mesure du ratio PME/PDE chez les patients TAD comparativement aux sujets témoins ($p=0.016$). On observe une tendance à la diminution du rapport PME/PDE chez les sujets MA prodromale, MA probable comparativement aux sujets témoins (respectivement $p=0.171$ et $p=0.825$)

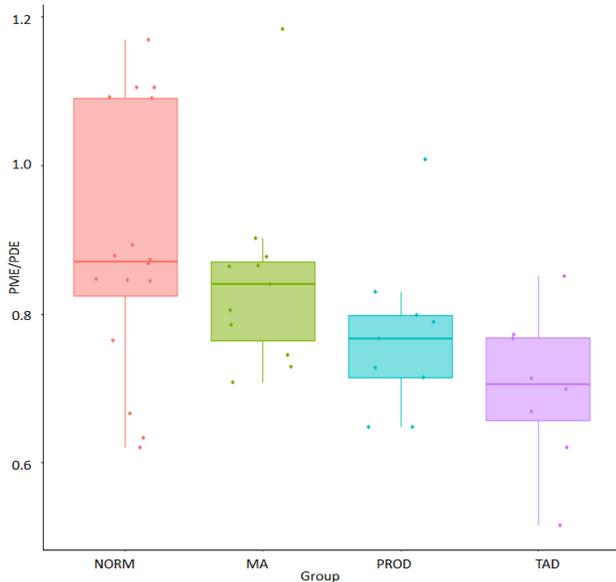


Figure 27

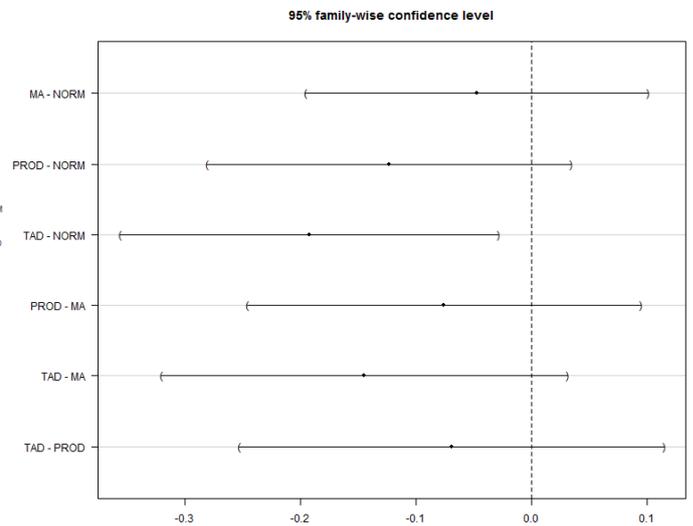


Figure 28

Figure 27 : Rapport PME/PDE en fonction des groupes : sujets témoins (NORM), MA probable (MA), MA prodromale (PROD) et troubles anxio-dépressifs (TAD) ; boxplot.

Figure 28 : Comparaison multiple (test de Tukey) du rapport PME/PDE en fonction des groupes : sujets témoins (NORM), MA probable (MA), MA prodromale (PROD) et troubles anxio-dépressifs (TAD) ; intervalle de confiance à 95%.

b) α -ATP/PCr

L'analyse de variance ne retrouve aucune différence inter-groupe significative ($F=2.11, ddl=43, p=0.115$).

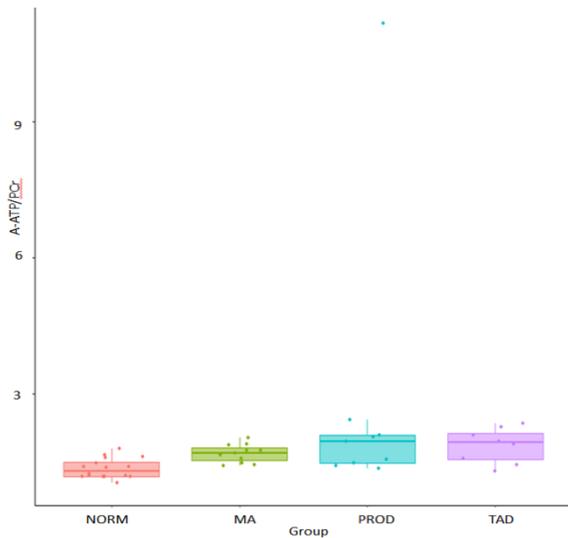


Figure 29

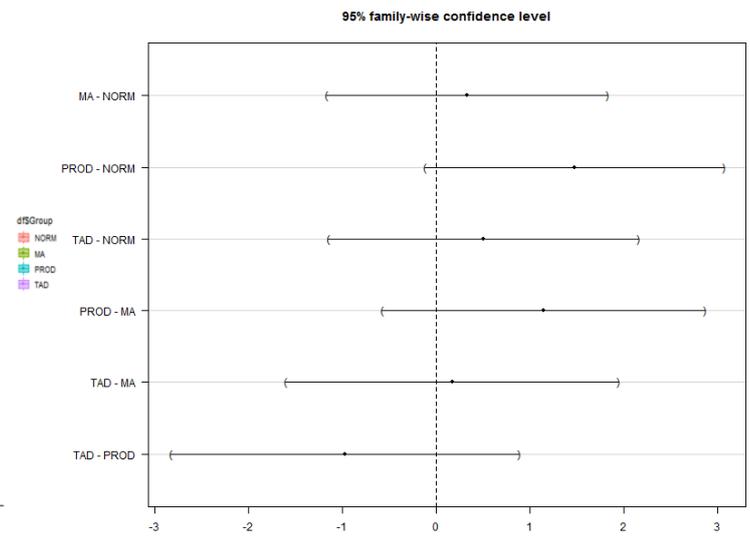


Figure 30

Figure 29 : Rapport α -ATP/PCr en fonction des groupes : sujets témoins (NORM), MA probable (MA), MA prodromale (PROD) et troubles anxio-dépressifs (TAD) ; boxplot.

Figure 30 : Comparaison multiple (test de Tukey) du rapport α -ATP/PCr en fonction des groupes : sujets témoins (NORM), MA probable (MA), MA prodromale (PROD) et troubles anxio-dépressifs (TAD) ; intervalle de confiance à 95%.

c) β -ATP/PCr

L'analyse de variance retrouve une différence inter-groupe significative ($F=7.41, ddl=43, p<0.001$) due à une augmentation significative du rapport β -ATP/PCr chez les patients MA prodromale, MA probable et TAD comparativement aux sujets témoins ($0.002<p<0.02$)

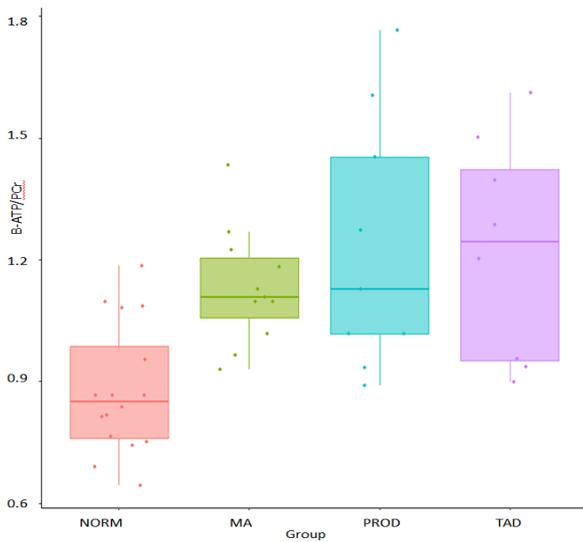


Figure 31

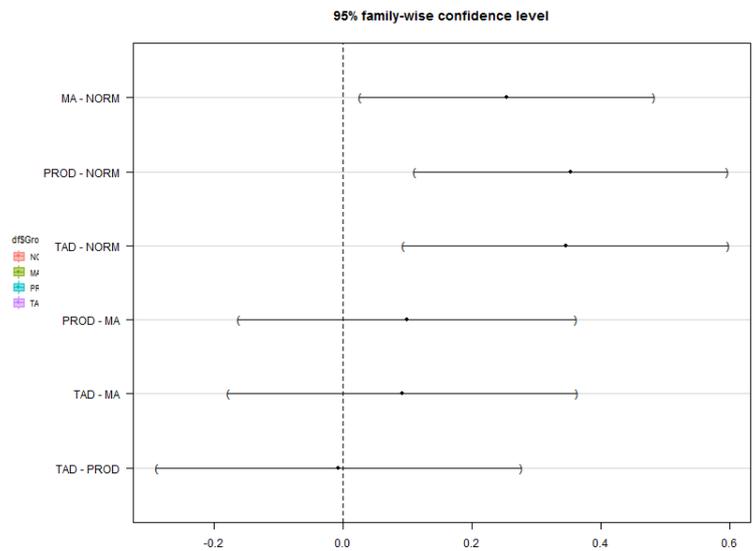


Figure 32

Figure 31 : Rapport β -ATP/PCr en fonction des groupes : sujets témoins (NORM), MA probable (MA), MA prodromale (PROD) et troubles anxio-dépressifs (TAD) ; boxplot.

Figure 32 : Comparaison multiple (test de Tukey) du rapport β -ATP/PCr en fonction des groupes : sujets témoins (NORM), MA probable (MA), MA prodromale (PROD) et troubles anxio-dépressifs (TAD) ; intervalle de confiance à 95%.

d) γ -ATP/PCr

L'analyse de variance retrouve une différence inter-groupe significative ($F=18.04, ddl=43, p<0.001$), due à une augmentation significative du ratio γ -ATP/Cr chez les patients MA prodromale, MA probable et TAD comparativement aux sujets témoins : (tous $p<0.001$).

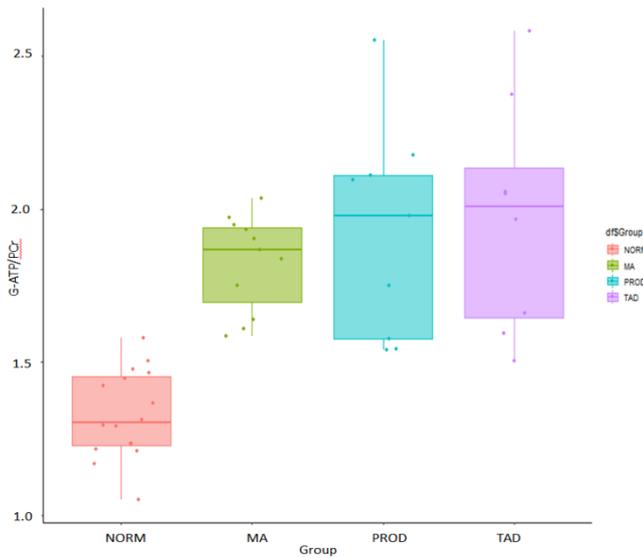


Figure 33

Figure 33 : Rapport γ -ATP/PCr en fonction des groupes : sujets témoins (NORM), MA probable (MA), MA prodromale (PROD) et troubles anxio-dépressifs (TAD) ; boxplot.

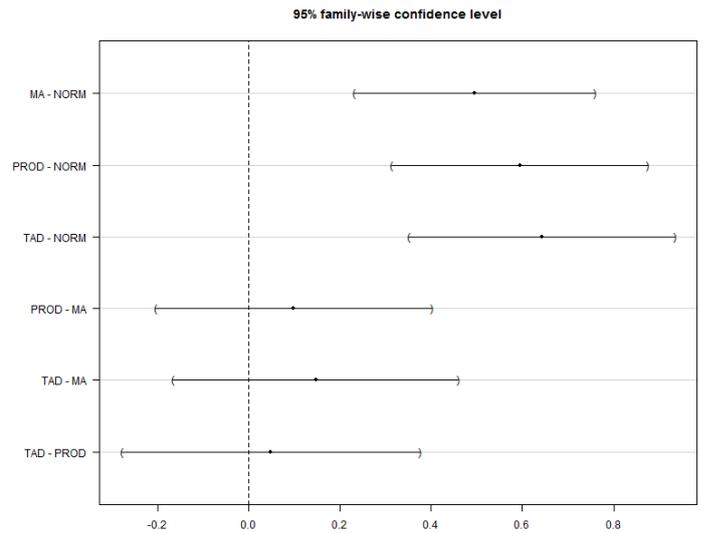


Figure 34

Figure 34 : Comparaison multiple (test de Tukey) du rapport γ -ATP/PCr en fonction des groupes : sujets témoins (NORM), MA probable (MA), MA prodromale (PROD) et troubles anxio-dépressifs (TAD) ; intervalle de confiance à 95%.

e) ATP-totaux/PCr

L'analyse de variance retrouve une différence inter-groupe significative ($F=10.63, ddl=43, p<0.001$) due à une augmentation significative du ratio ATP-totaux/Cr chez les patients MA prodromale, MA probable et TAD comparativement aux sujets témoins (tous $p<0.001$).

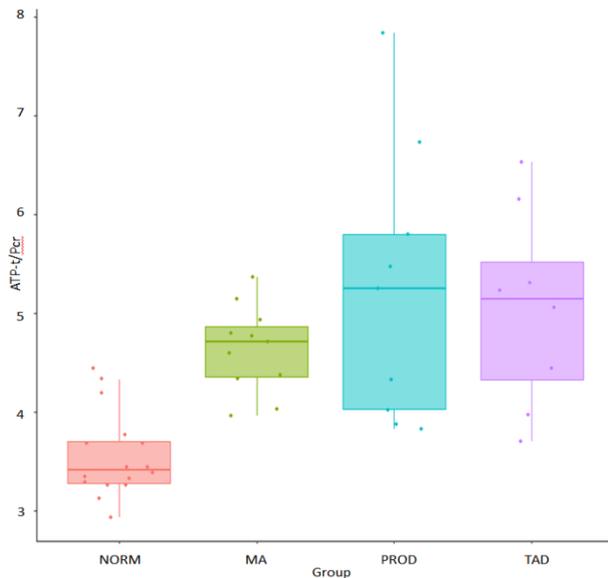


Figure 35

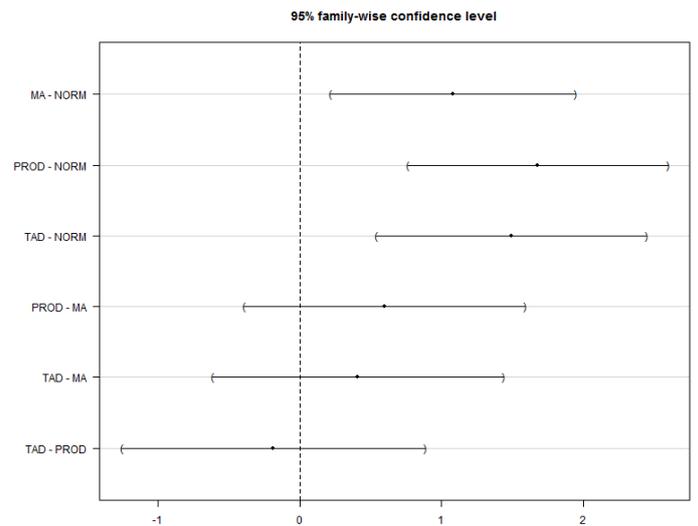


Figure 36

Figure 35 : Rapport ATP-totaux/PCr en fonction des groupes : sujets témoins (NORM), MA probable (MA), MA prodromale (PROD) et troubles anxio-dépressifs (TAD) ; boxplot.

Figure 36 : Comparaison multiple (test de Tukey) du rapport ATP-totaux/PCr en fonction des groupes : sujets témoins (NORM), MA probable (MA), MA prodromale (PROD) et troubles anxio-dépressifs (TAD) ; intervalle de confiance à 95%.

VII. DISCUSSION

Cette étude préliminaire s'est attachée principalement à décrire et comparer des modifications métaboliques cérébrales en SRM multi-noyaux (proton et phosphore), chez des patients consultant dans le cadre d'une plainte mnésique en consultation mémoire et répartis en 3 groupes principaux : MA prodromale, MA probable et Troubles anxio-dépressifs (TAD). Ces résultats ont par ailleurs été comparés à ceux obtenus dans une population de sujets témoins.

A. Résultats chez les patients MA prodromale

1. SRM ^1H

La littérature concernant l'analyse spectroscopique chez les patients MA prodromale est essentiellement constituée d'études réalisées chez des patients MCI. Comme nous l'avons évoqué précédemment les deux entités se recoupent : Association d'un trouble de la mémoire/plainte mnésique, d'une préservation relative de l'autonomie et de la positivité d'un biomarqueur diagnostique (LCR ou imagerie métabolique nucléaire). Les premiers résultats de cette étude confirment les données de la littérature concernant l'analyse spectroscopique au sein du CCP chez les patients MA prodromale [128] avec mise en évidence d'une souffrance neuronale (diminution des rapports NAA/Cr et NAA/Choline) significative par rapport à un groupe témoin sain. Le NAA joue plusieurs rôles au sein du système nerveux central (myélinisation, transport de l'aspartate, osmoregulation). La production de NAA est corrélée à la fonction mitochondriale et joue donc un rôle dans le métabolisme neuroénergétique [80]. Plusieurs études retrouvent une diminution significative du taux de NAA dans les maladies neurodégénératives, mais également la schizophrénie, l'épilepsie ou encore la sclérose en plaques [17, 119].

Ces observations ont conduit à catégoriser le taux de NAA comme biomarqueur de la densité et de la fonction neuronale. Dans le cas de la démence, les études ont révélé que les valeurs de NAA diminuaient chez les patients atteints de MA et de MCI avec des valeurs chez les sujets atteints de MCI se trouvant entre celles des sujets sains et des celles patients MA [12, 47]. Le NAA peut également être prédictif de la progression vers la démence avec des niveaux significativement plus faibles observés chez les sujets *progressseurs Alzheimer* comparativement aux *non progressseurs* [79].

Nos résultats montrent une diminution du rapport NAA/Cr dans le CCP chez les patients MA prodromale : confirmant le rôle de ce métabolite (et donc de son ratio NAA/Cr) en tant que biomarqueur diagnostique de la MA à sa phase prodromale.

Nous ne retrouvons cependant pas de différence significative du rapport Cho/Cr tout comme 8 études sur les 12 rapportées dans la méta-analyse de 2013 réalisées par *Tumati et al* [128]. Il ne semble pas que la mesure du rapport Choline/Cr soit un élément discriminant chez les patients MA probable ou MCI. En effet, il a été rapporté une hétérogénéité de sa mesure selon les régions cérébrales : il a été observé une tendance à l'augmentation du rapport Cho/Cr au sein du CPP [52, 102] alors que le taux de Choline apparaît diminué dans les hippocampes chez les patients MCI [29, 30]. La Choline est un reflet de l'intégrité membranaire [56] et par ailleurs un marqueur dynamique du *turn-over* membranaire (incorporation des dérivés choliniques et glycérophosphocholine) mesurée augmentée chez les patients MA comparativement à une population témoins [47]. Des travaux ultérieurs ont mis en évidence des taux de Choline plus faibles chez les patients MCI *non progresseurs* Alzheimer versus les patients *progresseurs* supposant des mécanismes sous-jacents de compensation chez les premiers [52]. L'ensemble de ces résultats supposant un mécanisme compensateur d'*up-régulation* de l'activité de la Choline acétyltransférase (ChAT) qui produit l'acétylcholine à partir de substrats de la choline (glycérophosphocholine et la phosphocholine) exploré par les travaux d'*Ikonomic et al* [44] : une étude portant sur des sujets sains, des sujets MCI, MA légère à modérée et MA sévère : l'activité de la ChAT étaient mesurée au sein des hippocampes en post-mortem comparativement aux stades neuroanatomopathologiques de Braak : seuls les sujets atteints de MCI aux stades III et IV de Braak présentaient une augmentation de l'activité de la ChAT. Cette up-régulation de l'activité de la ChAT n'était pas retrouvée chez les patients témoins ou MA. Ainsi les mesures du taux de Choline et de son ratio Cho/Cr se retrouvent biaisées car prenant en compte à la fois la destruction membranaire neuronale qui devrait avoir tendance à augmenter le ratio et la synthèse d'Acétylcholine consommant le stock de Choline (reflet des variations de l'activité de la ChAT).

2. SRM ³¹P

La littérature concernant l'étude du métabolisme phosphorylé chez des patients MA prodromale au sein du CCP n'existe pas. Notre étude des métabolites phosphorylés retrouve une inversion du rapport PME/PDE en faveur d'une activation du catabolisme membranaire, sans

que nos résultats ne soient significatifs ($p = 0.171$), ceci probablement en raison d'un effectif de patient trop insuffisant. Les données de la littérature peu nombreuses à ce sujet, mettent en évidence notamment dans l'étude indienne publiée en 2012 *Mandal et al.* [71] : une diminution significative des PME et une augmentation des PDE chez les patients aMCI comparativement à un groupe témoin : cependant il s'agissait d'une étude réalisée au sein des hippocampes et même si l'analyse métabolique suggère une diminution du ratio PME/PDE, celui-ci n'a pas été calculé ou reporté dans cette étude. Cette balance dit être mise en parallèle avec les données sur la choline. Nous pouvons également inférer que les modifications dans le cycle complexe des phospholipides puissent être encore trop subtiles à ce stade de la maladie pour être détectés avec la méthodologie actuelle.

Il est également relevé une augmentation du pool phosphoénergétique (isotopomères de l'ATP (α , β , γ)) chez les sujets MA prodromale comparativement au groupe témoin. Dans l'étude de *Mandal et al* de 2012, ont été rapporté une hétérogénéité des mesures des isotopomères de l'ATP selon que la mesure avait été réalisée au sein de la région hippocampique droite ou gauche, avec une tendance à l'augmentation des α -ATP et β -ATP au sein de l'hippocampe droite et une augmentation des β -ATP et γ -ATP au sein de l'hippocampe gauche sans qu'aucune mesure ne soient statistiquement significative [71].

Ainsi, les résultats de notre étude retrouvent une activation du catabolisme membranaire (inversion du rapport PME/PDE) et une augmentation du métabolisme énergétique (augmentation des ratios des isotopomères de l'ATP) chez les patients MA prodromale comparativement aux sujets témoins, appuyant l'hypothèse conceptuelle exposée notamment dans les travaux de *Demetrius et al* [19, 21].

B. Résultats chez les patients MA probable

1. SRM ^1H

Chez les patients MA probable, nous retrouvons également une souffrance neuronale significative comparativement aux sujets témoins avec une diminution du rapport NAA/Cr et une augmentation du rapport NAA/Choline. Comparativement à la population MA prodromale, l'analyse ne retrouve pas de variations significatives mais une discrète tendance à une diminution plus marquée du rapport NAA/Cr (1.11 [1.05 ; 1.16] *versus* 1.13 [1.04 ; 1.22], $p=0.980$) et une augmentation du rapport NAA/Choline (1.50 [1.42 ; 1.58] *versus* 1.49 [1.31 ; 1.67],

$p=1.000$) chez les patients MA probable. Ce profil métabolique en faveur d'une diminution du NAA, marqueur quantitatif du pool neuronal, témoigne d'une souffrance neuronale qui apparaît discrètement plus marquée chez les patients MA probable. Il semble alors cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie, que l'analyse quantitative spectroscopique de ces biomarqueurs du métabolisme cérébral témoigne d'une souffrance cellulaire neuronale plus sévère chez les patients à un stade avancé de la maladie (MA probable) comparativement aux stades précoces (MA prodromale). Nous noterons que pour les patients MA probable comme pour les patients MA prodromale, nous ne retrouvons pas de différence inter-groupe significative quant à l'étude du rapport Cho/Cr. Les données issues de la méta-analyse publiée par Hui Wang en 2015 vont dans ce sens : sur 12 études réalisées au sein du CCP : l'analyse révèle de manière significative une diminution du NAA/Cr dans 9 études alors que le rapport Cho/Cr n'est retrouvé augmenté que dans 6 études. Nous nous attendions à retrouver une augmentation significative de Cho/Cr chez les patients MA probable comparativement aux témoins et aux patients MA probable, supposant une diminution de l'activité compensatrice de la ChAT et une majoration de la lyse membranaire dans le cadre de la perte neuronale. Notre effectif de patient était trop faible pour infirmer ou non cette hypothèse.

2. SRM ³¹P

L'analyse du métabolisme énergétique phosphorylé des patients MA probable, à l'instar des patients MA prodromale, met en évidence un profil en faveur d'une activation du catabolisme membranaire (inversion du rapport PME/PDE) comparativement aux sujets témoins, mais de manière non significative ($p = 0.825$), contrairement aux données de la littérature [28, 36, 74]. Cependant ces études ont été toutes réalisées chez des patients Alzheimer au sein de régions d'intérêt différentes au sein des hippocampes [74], du cortex préfrontal gauche [28] ou encore sur une coupe encéphalique de 6 cm d'épaisseur [36] tandis que l'analyse des métabolites dans notre étude s'effectue au sein du CCP. Cette constatation rejoint l'hypothèse d'une variabilité du métabolisme phosphorylé cérébral selon les régions d'intérêt du cerveau tel que suggéré dans l'étude récente de Rijpmma et al, 2018[105]. Par ailleurs notre résolution spectral souffre de limites quant à la discrimination et à l'analyse des constituants du signal des PME (PEth et PCh), des PDE (GPEth et GPCh). Or, ceux-ci pourraient refléter une analyse métabolique plus précise du pool phospholipidique.

Cependant nous noterons que cette inversion du rapport PME/PDE apparait plus importante chez les patients MA prodromale que MA probable (0.77 [0.69 ; 0.85] *versus* 0.85 [0.76 ; 0.93]) avec une différence de moyenne entre les 2 populations non significative ($p = 0.633$). Cette inversion du rapport PME/PDE, reflet de l'homéostasie membranaire, témoigne d'une activation de l'activité catabolique des membranes : il est possible que celle-ci soit plus marquée aux stades précoces de la maladie (MA prodromale *versus* MA probable), si elle constitue un des éléments initiaux préalables à la cascade d'évènements biologiques conduisant à la mort neuronale.

L'analyse des isotopomères de l'ATP chez les patients MA probable de notre étude témoignent d'une augmentation du pool phospho-énergétique chez ces derniers comparativement aux sujets témoins (4.64 [4.34 ; 4.93] *versus* 3.56 [3.32 ; 3.79], $p < 0.009$). La dernière étude publiée sur le sujet par l'équipe de *Rijpmma A. et al* en 2018 ne retrouve pas de différence significative chez des patients souffrants de la maladie d'Alzheimer à un stade débutant (MMSE ≥ 20) comparativement à une population témoin concernant l'analyse des ATP-totaux [105]. Nous remarquons également que dans notre étude, cette augmentation du pool phospho-énergétique se manifeste de façon plus prononcée chez les patients MA prodromale comparativement aux patients MA probable (ATP-t : 5.23 [4.17 ; 6.30] *versus* 4.64 [4.34 ; 4.93], $p = 0.380$) sans que nos résultats ne soient significatifs. Là encore, nous soutenons l'hypothèse que cette activation du métabolisme énergétique phosphorylé constitue l'un des éléments initiaux de l'entrée dans le mécanisme physiopathologique de « sur-activation métabolique » avancée par *Demetrius et al* [19, 21] responsable par la suite d'un appauvrissement supposé du milieu en substrats énergétiques qui conduira à la perte neuronale des neurones sains, rentrés en compétition avec les neurones exprimant cette sur-activation métabolique.

C. Résultats chez les patients TAD

Les Troubles anxio-dépressifs sont également de grands pourvoyeurs de plainte mnésique et cette étude retrouve un nombre non négligeable de TAD dans la population étudiée. L'analyse spectroscopique de ce sous-groupe particulier, s'opposant aux plaintes mnésiques neuro-dégénératives, est la suivante :

1. SRM ^1H

L'analyse métabolique chez les patients TAD retrouve une altération du profil spectroscopique en proton significative comparativement aux sujets témoins : diminution du NAA/Cr et inversion diminution du rapport NAA/Choline de façon similaire aux populations MA prodromale et probable (tous $p < 0.001$). On notera que la diminution du rapport NAA/Cr apparaît cependant moins importante chez les patients TAD que chez les patients MA probable ou prodromale, dans cet ordre : TAD > MA prodromale > MA probable ($0.3 < p < 0.9$) : ceci pouvant être en faveur d'une souffrance neuronale moins marquée dans les troubles anxio-dépressifs que dans les troubles neuro-dégénératifs. Les études SRM chez les patients dépressifs et bipolaires, essentiellement réalisées au sein du lobe frontal, du cortex cingulaire antérieur et des noyaux gris centraux retrouvent également une diminution du rapport NAA/Cr par rapport aux sujets sains notamment au sein du lobe frontal et des noyaux gris centraux [61, 83]. Une augmentation du rapport Cho/Cr est quant à elle mise en évidence au sein des noyaux gris centraux [61] ou dans les lobes frontaux [32]. Nous ne retrouvons d'étude spectroscopique au sein du CCP chez des patients anxio-dépressifs permettant de comparer nos résultats. De plus, notre population de patient TAD a la particularité de présenter une atteinte thymique sous la forme d'une plainte mnésique, ce qui apparaît éloigné des critères diagnostiques de maladie bipolaires étudiées dans les études sus-citées.

2. SRM ^{31}P

En SRM ^{31}P nos résultats mettent en évidence une activation significative ($p=0.016$) du catabolisme membranaire (inversion du rapport PME/PDE) plus marquée que les populations MA prodromale et probable par rapport à la population témoins. L'augmentation des isotopomères de l'ATP est quant à elle similaire à celle observée chez les patients MA probable et prodromale. Dans une étude américaine publiée en 2015, il a été rapporté une diminution du rapport phosphomonoesters / phosphodiesteres (PME/PDE) chez les sujets atteints de dépression dans le cadre d'une maladie bipolaire par rapport à une population témoin ($p = 0,032$). De plus les auteurs soulignaient une corrélation inverse chez les patients bipolaire entre la diminution de la PCr et la sévérité de la dépression [116]. A notre connaissance, aucune étude spectroscopique en noyau phosphore n'a été réalisée au sein du cortex cingulaire postérieur.

D. Limites et perspectives

1. Age moyen des sujets de l'étude

Une des limites principales de cette étude réside dans la différence significative entre l'âge moyen des participants (31.65 ± 7.95) et ceux des groupes MA prodromale (68.33 ± 9.45 , MA probable (73.54 ± 9.61) et TAD (64.74 ± 15.24) : Cependant, cela nous a permis de démontrer l'utilité de la technique de spectroscopie en pratique clinique comme outil de mesure facilement déployable, reproductible et potentiellement approprié pour l'étude des troubles de la mémoire. En effet, si aucune différence significative n'avait pu être constatée entre les jeunes sujets témoins sains et les sujets plus âgés atteints de pathologie neuro-dégénérative, cet outil spectroscopique aurait peu d'intérêt à étudier les patients atteints de MA. De plus, l'effet du vieillissement du cerveau sur les variations de métabolite reste discuté. Les variations de rapports métaboliques sont diverses et contradictoires [11, 55, 62, 108, 120].

2. La problématique de la quantification spectroscopique relative

Comme il est techniquement difficile de mesurer la concentration absolue des métabolites à partir des résultats de la SRM, il est généralement réalisé une mesure relative de ces métabolites sous forme de ratio par rapport au taux de Créatine pour la SRM-¹H et Phosphocreatine pour la SRM-³¹P. Toutefois, cela sous-entend l'hypothèse d'une concentration constante de Cr au cours du temps et en fonction des différentes pathologies étudiées.

Dès 1993, *Kreis et al* [60] a signalé des variations de concentrations de la Créatine selon l'âge en étudiant la spectroscopie cérébrale d'enfant comparativement à celle d'adultes. De plus, les études et méta-analyses réalisées ces dernières années amènent à douter de la stabilité de la concentration de Créatine au cours de la vie. Ces résultats indiquent que les rapports des métabolites peuvent ne pas refléter fidèlement le processus biologique sous-jacent, ce qui incite à la prudence dans l'interprétation des résultats de ces rapports.

De plus il a été démontré que les mesures des rapports de métabolites souffrent d'une plus grande variabilité par rapport aux concentrations de métabolites [64]. Les concentrations de métabolites se sont également révélées plus discriminantes que les ratios de métabolites dans la différenciation des troubles neurologiques [138].

Un rapport dépendant de son numérateur et de son dénominateur, il est alors important de noter qu'il est possible, en n'étudiant que la variation de ces derniers, d'occulter un mécanisme biologique subtil sous-jacent.

Cependant, deux éléments rassurants ressortent de la littérature :

- les résultats des méta-analyses mettent en évidence une direction de la variation des ratios de métabolites mesurés concordante selon les études sous réserve de la zone étudiée. Ainsi même si la valeur absolue du ratio n'est pas strictement représentative du taux réel de métabolites sous-jacents, son augmentation ou sa diminution semble corrélée à une modification effective des concentrations de métabolites dans une zone étudiée.
- Bien qu'une modification réelle du taux de Cr a été mesurée au sein des hippocampes et de la substance blanche chez les patients MCI, il n'a pas été mesuré de différence statistiquement significative du taux de Cr au sein du CCP, zone d'intérêt de notre étude [128].

Bien que les méthodes de quantification absolues actuelles (utilisation d'un fantôme externe ou de l'eau comme référence interne) présente encore des lacunes technologiques et une faible disponibilité en pratique clinique courante [2], la quantification absolue des métabolites semble préférable à l'utilisation de ratios. Cependant la quantification spectroscopique absolue reste peu répandue et disponible sur les plateaux techniques d'imagerie de nos jours, et en ce sens notre études ayant recours à une quantification relative, se rapproche de la pratique clinique courante actuelle.

3. Effectif de l'étude

Comme évoqué précédemment, notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de variation significative de certains rapports de métabolites (notamment PME/PDE et Cho/Cr) chez les patients MA probable et MA prodromale comparativement à la population témoin. De plus, l'étude échoue à démontrer une différence statistiquement significative entre les populations MA prodromale, MA probable et TAD et ne retrouve que des tendances exposées précédemment, probablement en raison d'un effectif de patients trop faible. De futures analyses avec un effectif de patient plus important pourront permettre de caractériser les différentes tendances exposées dans notre étude préliminaire, et d'infirmer ou non les hypothèses évoquées.

4. Résolution spectrale

Nous avons été en mesure de produire des spectres de qualité pour l'ensemble de nos populations. Malgré cela, certaines variations de métabolites pourraient être subtiles et non explo- rable avec la technologie IRM médicale standard actuelle (3T). Nous évoquons notamment les limites de la résolution spectrale à 3T quant à l'étude et l'analyse discriminante des consti- tuants du signal des PME (PEth et PCh), des PDE (GPEth et GPCh), ceux-ci pouvant refléter une analyse plus précise du métabolisme énergétique. Les études récentes concernant l'IRM à très haut champ retrouvent une amélioration significative de la qualité et de la résolution spectrale comparativement aux champs « *classiques* » 1,5 et 3 T [18, 85]. En ce sens, l'étude à très haut champ (IRM 7 tesla), optimisant le rapport signal/bruit se présente comme une op- tion intéressante quant à l'amélioration de la résolution spectrale.

VIII. CONCLUSION

En conclusion, les résultats de cette étude préliminaire en spectroscopie multi-noyaux (proton et phosphore) conforte l'hypothèse d'une altération du métabolisme énergétique cérébral chez les patients MA prodromale, MA probable. De plus nos résultats suggèrent que la dysrégulation métabolique est plus prononcée aux stades précoces de la maladie (MA prodromale) comparativement aux stades plus avancés (MA probable) : il s'agirait donc d'un argument supplémentaire en faveur du caractère primaire de la dysrégulation métabolique via l'altération des voies énergétiques de la glycolyse et de la phosphorylation oxydative dans la cascade d'évènement conduisant à la mort neuronale. Cette dysrégulation étant ensuite relayé par d'autres mécanismes neuro-lytiques aux stades tardifs tels que l'inflammation chronique entretenue par le dépôt des plaques amyloïdes. Enfin notre étude retrouve également une altération des voies métaboliques énergétiques chez les patients anxio-dépressifs comparativement à la population témoin suggérant des modifications métaboliques significatives sous-jacentes dans les pathologies thymiques.

De nombreuses perspectives sont soulevées suite à ce travail nécessitant de futures études portant sur nombre de sujets plus conséquent afin de confirmer ou non les tendances non significatives de variation de ratio que nous avons pu observer entre nos différentes populations. Chez les patients TAD il conviendra de différencier ceux suivant un traitement psychotrope (potentiellement perturbateur des mesures spectroscopiques) des autres. Chez les patients MA prodromale et probable, il conviendra de réaliser des études avec un groupe de témoins appareillés par âge. L'aspect dynamique des mesures permettra d'une part de limiter l'effet ratio sur l'interprétation des résultats et d'autre part de développer des modèles mathématiques réalistes intégrant par ailleurs le rôle du métabolisme des lactates évoqué par *L Demetrius*. Enfin, les conséquences putatives de ces atteintes membranaires pourront être étudiées avec l'imagerie du sodium.

Enfin, une étude similaire à l'aide d'une imagerie à haut champ (IRM 7 Tesla), de par sa meilleure résolution spectrale, pourrait retrouver des variations significatives de métabolites entre les populations MA probable et prodromale permettant d'affirmer l'analyse spectroscopique comme un outil diagnostique sensible utile au cours du bilan initial et du

suivi des patients au cours de l'histoire naturelle de la MA. Les possibilités offertes par cet outil permettront en outre de développer l'exploration « lipidomique » susceptible de caractériser les altérations membranaires précoces évoquées plus haut.

BIBLIOGRAPHIE

1. Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al (2000) Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 21(3):383–421
2. Alger JR (2010) Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy and spectroscopic imaging of the brain: a didactic review. *Top Magn Reson Imaging* 21(2):115–128
3. Antuono PG, Jones JL, Wang Y, Li SJ (2001) Decreased glutamate + glutamine in Alzheimer's disease detected in vivo with (1)H-MRS at 0.5 T. *Neurology* 56(6):737–742
4. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, et al (2012) Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 367(9):795–804
5. Berchtold NC, Cotman CW (1998) Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiol Aging* 19(3):173–189
6. Berr C, Akbaraly T, Nourashemi F, Andrieu S L'épidémiologie des démences. *La Presse médicale*, Paris, Masson et Cie, 2007, 36 (10), pp.1431-1441. <10.1016/j.lpm.2007.04.022>. <inserm-00109071>.
7. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y (2014) Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 14:643
8. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H (2006) Alzheimer's disease. *Lancet* 368(9533):387–403
9. Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82(4):239–259
10. Brion JP, Flament-Durand J, Dustin P (1986) Alzheimer's disease and tau proteins. *Lancet* 2(8515):1098
11. Brooks JC, Roberts N, Kemp GJ, Gosney MA, Lye M, Whitehouse GH (2001) A proton magnetic resonance spectroscopy study of age-related changes in frontal lobe metabolite concentrations. *Cereb Cortex* 11(7):598–605
12. Catani M, Cherubini A, Howard R, Tarducci R, Pelliccioli GP, Piccirilli M, Gobbi G, Senin U, Mecocci P (2001) (1)H-MR spectroscopy differentiates mild cognitive impairment from normal brain aging. *Neuroreport* 12(11):2315–2317
13. Chao LL, Schuff N, Kramer JH, et al (2005) Reduced medial temporal lobe N-acetylaspartate in cognitively impaired but nondemented patients. *Neurology* 64(2):282–289
14. Chen S, Cai Q, Shen Y, Wang P, Teng G, Zhang W, Zang F (2012) Age-related changes in brain metabolites and cognitive function in APP/PS1 transgenic mice. *Behav Brain Res* 235(1):1–6
15. Collège des Enseignants de Neurologie (2016) Confusion, démences — Troubles cognitifs du sujet âgé — État confusionnel et trouble de la conscience chez l'adulte et chez l'enfant. In: Collège des Enseignants de Neurologie. <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme->

cycle%20/confusion-demences-troubles-cognitifs-du-sujet-age-etat-confusionnel-trouble. Accessed 9 Jun 2018

16. Cuyvers E, Sleegers K (2016) Genetic variations underlying Alzheimer's disease: evidence from genome-wide association studies and beyond. *Lancet Neurol* 15(8):857–868
17. De Stefano N, Matthews PM, Arnold DL (1995) Reversible decreases in N-acetylaspartate after acute brain injury. *Magn Reson Med* 34(5):721–727
18. Deelchand DK, Iltis I, Henry P-G (2014) Improved quantification precision of human brain short echo-time (1) H magnetic resonance spectroscopy at high magnetic field: a simulation study. *Magn Reson Med* 72(1):20–25
19. Demetrius LA, Magistretti PJ, Pellerin L (2015) Alzheimer's disease: the amyloid hypothesis and the Inverse Warburg effect. *Front Physiol*. doi: 10.3389/fphys.2014.00522
20. Demetrius LA, Simon DK (2012) An inverse-Warburg effect and the origin of Alzheimer's disease. *Biogerontology* 13(6):583–594
21. Demetrius LA, Simon DK (2012) An inverse-Warburg effect and the origin of Alzheimer's disease. *Biogerontology* 13(6):583–594
22. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6(8):734–746
23. EClipSE Collaborative Members, Brayne C, Ince PG, Keage HAD, McKeith IG, Matthews FE, Polvikoski T, Sulkava R (2010) Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain* 133(Pt 8):2210–2216
24. Ernst T, Chang L, Melchor R, Mehringer CM (1997) Frontotemporal dementia and early Alzheimer disease: differentiation with frontal lobe H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 203(3):829–836
25. Ferman TJ, Smith GE, Kantarci K, et al (2013) Nonamnesic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology* 81(23):2032–2038
26. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al (2005) Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 366(9503):2112–2117
27. Fisher SK, Novak JE, Agranoff BW (2002) Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues: homeostasis, metabolism and functional significance. *J Neurochem* 82(4):736–754
28. Forlenza OV, Wacker P, Nunes PV, Yacubian J, Castro CC, Otaduy MCG, Gattaz WF (2005) Reduced phospholipid breakdown in Alzheimer's brains: a 31P spectroscopy study. *Psychopharmacology* 180(2):359–365
29. Foy CML, Daly EM, Glover A, O'Gorman R, Simmons A, Murphy DGM, Lovestone S (2011) Hippocampal proton MR spectroscopy in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain Topogr* 24(3–4):316–322
30. Franczak M, Prost RW, Antuono PG, Mark LP, Jones JL, Ulmer JL (2007) Proton magnetic resonance spectroscopy of the hippocampus in patients with mild cognitive impairment: a pilot study. *J Comput Assist Tomogr* 31(5):666–670
31. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Lobo A, Martinez-Lage J, Soininen H, Hofman A (2000) Incidence of dementia and major subtypes in Europe:

A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 54(11 Suppl 5):S10-15

32. Galińska-Skok B, Małus A, Konarzewska B, Rogowska-Zach A, Milewski R, Tarasów E, Szulc A, Waszkiewicz N (2018) Choline Compounds of the Frontal Lobe and Temporal Glutamatergic System in Bipolar and Schizophrenia Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Dis Markers* 2018:3654894
33. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al (2006) Mild cognitive impairment. *Lancet* 367(9518):1262–1270
34. Glenner GG, Wong CW (2012) Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. 1984. *Biochem Biophys Res Commun* 425(3):534–539
35. Gómez-Isla T, Growdon WB, McNamara M, Newell K, Gómez-Tortosa E, Hedley-Whyte ET, Hyman BT (1999) Clinicopathologic correlates in temporal cortex in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 53(9):2003–2009
36. Gonzalez RG, Guimaraes AR, Moore GJ, Crawley A, Cupples LA, Growdon JH (1996) Quantitative in vivo 31P magnetic resonance spectroscopy of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 10(1):46–52
37. Govindaraju V, Young K, Maudsley AA (2000) Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR Biomed* 13(3):129–153
38. Guillevin R, Menuel C, Abud L, Costalat R, Capelle L, Hoang-Xuan K, Habas C, Chiras J, Vallée J-N (2012) Proton MR spectroscopy in predicting the increase of perfusion MR imaging for WHO grade II gliomas. *J Magn Reson Imaging* 35(3):543–550
39. Guillevin R, Menuel C, Vallée JN (2011) [Multimodal magnetic resonance imaging of brain tumors]. *Rev Neurol (Paris)* 167(10):704–714
40. Guo Z, Liu X, Hou H, Wei F, Chen X, Shen Y, Chen W (2016) (1)H-MRS asymmetry changes in the anterior and posterior cingulate gyrus in patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Compr Psychiatry* 69:179–185
41. Harada R, Okamura N, Furumoto S, et al (2016) 18F-THK5351: A Novel PET Radiotracer for Imaging Neurofibrillary Pathology in Alzheimer Disease. *J Nucl Med* 57(2):208–214
42. Hatchondo L (2014) Etude contrôlée par spectroscopie par résonance magnétique multinoyaux (1H et 31P) dans les Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) pharmacorésistants, Mémoire Master 2 BSE SSIB-R parcours Neurosciences.
43. Hattori N, Abe K, Sakoda S, Sawada T (2002) Proton MR spectroscopic study at 3 Tesla on glutamate/glutamine in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 13(1):183–186
44. Ikonovic MD, Mufson EJ, Wu J, Cochran EJ, Bennett DA, DeKosky ST (2003) Cholinergic plasticity in hippocampus of individuals with mild cognitive impairment: correlation with Alzheimer's neuropathology. *J Alzheimers Dis* 5(1):39–48
45. Insel T (2013) Post by Former NIMH Director Thomas Insel: Transforming Diagnosis.
46. Kandimalla RJL, Prabhakar S, Wani WY, Kaushal A, Gupta N, Sharma DR, Grover VK, Bhardwaj N, Jain K, Gill KD (2013) CSF p-Tau levels in the prediction of Alzheimer's disease. *Biol Open* 2(11):1119–1124

47. Kantarci K, Jack CR, Xu YC, et al (2000) Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A 1H MRS study. *Neurology* 55(2):210–217
48. Kantarci K, Knopman DS, Dickson DW, Parisi JE, Whitwell JL, Weigand SD, Josephs KA, Boeve BF, Petersen RC, Jack CR (2008) Alzheimer disease: postmortem neuropathologic correlates of antemortem 1H MR spectroscopy metabolite measurements. *Radiology* 248(1):210–220
49. Kantarci K, Lowe V, Przybelski SA, et al (2011) Magnetic resonance spectroscopy, β -amyloid load, and cognition in a population-based sample of cognitively normal older adults. *Neurology* 77(10):951–958
50. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, et al (2004) 1H MR SPECTROSCOPY IN COMMON DEMENTIAs. *Neurology* 63(8):1393–1398
51. Kantarci K, Smith GE, Ivnik RJ, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Tangalos EG, Jack CR (2002) 1H magnetic resonance spectroscopy, cognitive function, and apolipoprotein E genotype in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 8(7):934–942
52. Kantarci K, Weigand SD, Petersen RC, et al (2007) Longitudinal 1H MRS changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 28(9):1330–1339
53. Kantarci K, Weigand SD, Przybelski SA, et al (2009) Risk of dementia in MCI: combined effect of cerebrovascular disease, volumetric MRI, and 1H MRS. *Neurology* 72(17):1519–1525
54. Kattapong VJ, Brooks WM, Wesley MH, Kodituwakku PW, Rosenberg GA (1996) Proton magnetic resonance spectroscopy of vascular- and Alzheimer-type dementia. *Arch Neurol* 53(7):678–680
55. Katz-Brull R, Koudinov AR, Degani H (2002) Choline in the aging brain. *Brain Res* 951(2):158–165
56. Klein J (2000) Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids. *J Neural Transm (Vienna)* 107(8–9):1027–1063
57. Klunk WE, Panchalingam K, Moosy J, McClure RJ, Pettegrew JW (1992) N-acetyl-L-aspartate and other amino acid metabolites in Alzheimer's disease brain: a preliminary proton nuclear magnetic resonance study. *Neurology* 42(8):1578–1585
58. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC (2001) Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 56(9):1143–1153
59. Kral V (1962) Senescent forgetfulness: benign and malignant. - PubMed - NCBI. 86:257–60
60. Kreis R, Ernst T, Ross BD (1993) Development of the human brain: in vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 30(4):424–437
61. Lai S, Zhong S, Shan Y, et al (2019) Altered biochemical metabolism and its lateralization in the cortico-striato-cerebellar circuit of unmedicated bipolar II depression. *J Affect Disord* 259:82–90
62. Leary SM, Brex PA, MacManus DG, Parker GJM, Barker GJ, Miller DH, Thompson AJ (2000) A H-1 magnetic resonance spectroscopy study of aging in parietal white matter: implications for trials in multiple sclerosis. *MAGN RESON IMAGING* 18:455–459

63. Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF (1999) Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66(2):177–183
64. Li BSY, Wang H, Gonen O (2003) Metabolite ratios to assumed stable creatine level may confound the quantification of proton brain MR spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 21(8):923–928
65. Lim SM, Katsifis A, Villemagne VL, et al (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
66. Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Eckstrom E (2013) Screening for cognitive impairment in older adults: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 159(9):601–612
67. Lista S, Garaci FG, Ewers M, Teipel S, Zetterberg H, Blennow K, Hampel H (2014) CSF A β 1-42 combined with neuroimaging biomarkers in the early detection, diagnosis and prediction of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 10(3):381–392
68. Lowe MTJ, Faull RLM, Christie DL, Waldvogel HJ (2015) Distribution of the creatine transporter throughout the human brain reveals a spectrum of creatine transporter immunoreactivity. *Journal of Comparative Neurology* 523(5):699–725
69. Lynn BC, Wang J, Markesbery WR, Lovell MA (2010) Quantitative Changes in the Mitochondrial Proteome from Subjects with Mild Cognitive Impairment, Early Stage, and Late Stage Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 19(1):325–339
70. MacKay S, Meyerhoff DJ, Constans JM, Norman D, Fein G, Weiner MW (1996) Regional gray and white matter metabolite differences in subjects with AD, with subcortical ischemic vascular dementia, and elderly controls with 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Arch Neurol* 53(2):167–174
71. Mandal PK, Akolkar H, Tripathi M (2012) Mapping of hippocampal pH and neurochemicals from in vivo multi-voxel 31P study in healthy normal young male/female, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 31 Suppl 3:S75-86
72. Marioni RE, Harris SE, Zhang Q, et al (2018) GWAS on family history of Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry* 8(1):99
73. Markesbery WR (1997) Oxidative Stress Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Free Radical Biology and Medicine* 23(1):134–147
74. Mecheri G, Marie-Cardine M, Sappey-Marinier D, Bonmartin H, Albrand G, Ferry G, Coppard-Meyer N, Courpron P (1997) In vivo hippocampal 31P NMR metabolites in Alzheimer's disease and ageing. *European Psychiatry* 12(3):140–148
75. Manuel C, Guillevin R, Costalat R, Perrin M, Sahli-Amor M, Martin-Duverneuil N, Chiras J (2010) [Phosphorus magnetic resonance spectroscopy: Brain pathologies applications]. *J Neuro-radiol* 37(2):73–82
76. Metastasio A, Rinaldi P, Tarducci R, Mariani E, Feliziani FT, Cherubini A, Pelliccioli GP, Gobbi G, Senin U, Mecocci P (2006) Conversion of MCI to dementia: Role of proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurobiol Aging* 27(7):926–932

77. Meyerhoff DJ, MacKay S, Constans JM, Norman D, Van Dyke C, Fein G, Weiner MW (1994) Axonal injury and membrane alterations in Alzheimer's disease suggested by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 36(1):40–47
78. Mihara M, Hattori N, Abe K, Sakoda S, Sawada T (2006) Magnetic resonance spectroscopic study of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia/Pick complex. *Neuroreport* 17(4):413–416
79. Modrego PJ, Fayed N, Pina MA (2005) Conversion from mild cognitive impairment to probable Alzheimer's disease predicted by brain magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry* 162(4):667–675
80. Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AMA (2007) N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol* 81(2):89–131
81. Moghekar A, Li S, Lu Y, Li M, Wang M-C, Albert M, O'Brien R, BIOCARD Research Team (2013) CSF biomarker changes precede symptom onset of mild cognitive impairment. *Neurology* 81(20):1753–1758
82. Molina JA, García-Segura JM, Benito-León J, Gómez-Escalonilla C, del Ser T, Martínez V, Viaño J (2002) Proton magnetic resonance spectroscopy in dementia with Lewy bodies. *Eur Neurol* 48(3):158–163
83. Monkul ES, Yildiz A, C Soares J (2004) [Magnetic resonance spectroscopy (MRS) applications in bipolar disorder]. *Turk Psikiyatri Derg* 15(2):138–147
84. Mortimer JA, Graves AB (1993) Education and other socioeconomic determinants of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 43(8, Suppl 4):S39–S44
85. Motyka S, Moser P, Hingerl L, et al (2019) The influence of spatial resolution on the spectral quality and quantification accuracy of whole-brain MRSI at 1.5T, 3T, 7T, and 9.4T. *Magn Reson Med* 82(2):551–565
86. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW (2011) Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol* 10(9):785–796
87. Naressi A, Couturier C, Castang I, de Beer R, Graveron-Demilly D (2001) Java-based graphical user interface for MRUI, a software package for quantitation of in vivo/medical magnetic resonance spectroscopy signals. *Comput Biol Med* 31(4):269–286
88. Nitsch RM, Blusztajn JK, Pittas AG, Slack BE, Growdon JH, Wurtman RJ (1992) Evidence for a membrane defect in Alzheimer disease brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 89(5):1671–1675
89. Omori C, Kaneko M, Nakajima E, et al (2014) Increased levels of plasma p3- $\text{A}\beta_{35}$, a major fragment of $\text{A}\beta_{42}$ by γ -secretase cleavage, in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 39(4):861–870
90. Palmer K, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L (2008) Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 16(7):603–611
91. Passamonti L, Vázquez Rodríguez P, Hong YT, et al (2017) 18F-AV-1451 positron emission tomography in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain* 140(3):781–791

92. Penner J, Rupsingh R, Smith M, Wells JL, Borrie MJ, Bartha R (2010) Increased glutamate in the hippocampus after galantamine treatment for Alzheimer disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34(1):104–110
93. Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 256(3):183–194
94. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B (2001) Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 58(12):1985–1992
95. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Smith GE, Jack CR (2009) Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* 66(12):1447–1455
96. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56(3):303–308
97. Pettegrew JW, Panchalingam K, Hamilton RL, McClure RJ (2001) Brain membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease. *Neurochem Res* 26(7):771–782
98. Pomponi M, Bria P, Pomponi M (2008) Is Alzheimer's disease a synaptic disorder? *J Alzheimers Dis* 13(1):39–47
99. Prince MJ (2014) World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2014>. Accessed 10 Jun 2019
100. Raghavan N, Tosto G (2017) Genetics of Alzheimer's Disease: the Importance of Polygenic and Epistatic Components. *Curr Neurol Neurosci Rep* 17(10):78
101. Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues J-F, PAQUID (2003) [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Rev Neurol (Paris)* 159(4):405–411
102. Rami L, Gómez-Ansón B, Bosch B, Sánchez-Valle R, Monte GC, Villar A, Molinuevo JL (2007) Cortical brain metabolism as measured by proton spectroscopy is related to memory performance in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 24(4):274–279
103. Reiman EM, Caselli RJ, Chen K, Alexander GE, Bandy D, Frost J (2001) Declining brain activity in cognitively normal apolipoprotein E ϵ 4 heterozygotes: A foundation for using positron emission tomography to efficiently test treatments to prevent Alzheimer's disease. *PNAS* 98(6):3334–3339
104. Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D, Saunders AM, Hardy J (2005) Correlations between apolipoprotein E ϵ 4 gene dose and brain-imaging measurements of regional hypometabolism. *PNAS* 102(23):8299–8302
105. Rijpma A, van der Graaf M, Meulenbroek O, Olde Rikkert MGM, Heerschap A (2018) Altered brain high-energy phosphate metabolism in mild Alzheimer's disease: A 3-dimensional ^{31}P MR spectroscopic imaging study. *NeuroImage: Clinical* 18:254–261
106. Roe CM, Fagan AM, Grant EA, Holtzman DM, Morris JC (2013) CSF biomarkers of Alzheimer disease: “noncognitive” outcomes. *Neurology* 81(23):2028–2031
107. Ross B, Bluml S (2001) Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anat Rec* 265(2):54–84

108. Ross AJ, Sachdev PS, Wen W, Brodaty H (2006) Longitudinal changes during aging using proton magnetic resonance spectroscopy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61(3):291–298
109. Russ TC, Stamatakis E, Hamer M, Starr JM, Kivimäki M, Batty GD (2013) Socioeconomic status as a risk factor for dementia death: individual participant meta-analysis of 86 508 men and women from the UK. *Br J Psychiatry* 203(1):10–17
110. Sailasuta N, Harris K, Tran T, Ross B (2011) Minimally invasive biomarker confirms glial activation present in Alzheimer’s disease: a preliminary study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 7:495–499
111. Satlin A, Bodick N, Offen WW, Renshaw PF (1997) Brain proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) in Alzheimer’s disease: changes after treatment with xanomeline, an M1 selective cholinergic agonist. *Am J Psychiatry* 154(10):1459–1461
112. Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann (2006) Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1762(2):164–180
113. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA (2007) Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 69(24):2197–2204
114. Schuff N, Capizzano AA, Du AT, et al (2003) Different patterns of N-acetylaspartate loss in subcortical ischemic vascular dementia and AD. *Neurology* 61(3):358–364
115. Shao W, Peng D, Wang X (2017) Genetics of Alzheimer’s disease: From pathogenesis to clinical usage. *J Clin Neurosci* 45:1–8
116. Shi X-F, Carlson PJ, Sung Y-H, et al (2015) Decreased brain PME/PDE ratio in bipolar disorder: a preliminary (31) P magnetic resonance spectroscopy study. *Bipolar Disord* 17(7):743–752
117. Shiino A, Watanabe T, Shirakashi Y, Kotani E, Yoshimura M, Morikawa S, Inubushi T, Akiguchi I (2012) The profile of hippocampal metabolites differs between Alzheimer’s disease and subcortical ischemic vascular dementia, as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab* 32(5):805–815
118. Shonk TK, Moats RA, Gifford P, Michaelis T, Mandigo JC, Izumi J, Ross BD (1995) Probable Alzheimer disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology* 195(1):65–72
119. Signoretti S, Marmarou A, Tavazzi B, Lazzarino G, Beaumont A, Vagnozzi R (2001) N-Acetylaspartate reduction as a measure of injury severity and mitochondrial dysfunction following diffuse traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 18(10):977–991
120. Sijens PE, den Heijer T, Origgi D, Vermeer SE, Breteler MMB, Hofman A, Oudkerk M (2003) Brain changes with aging: MR spectroscopy at supraventricular plane shows differences between women and men. *Radiology* 226(3):889–896
121. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al (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
122. Spina S, Schonhaut DR, Boeve BF, et al (2017) Frontotemporal dementia with the V337M MAPT mutation: Tau-PET and pathology correlations. *Neurology* 88(8):758–766

123. Stefan D, Cesare FD, Andrasescu A, et al (2009) Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals: the jMRUI software package. *Meas Sci Technol* 20(10):104035
124. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, Hansen LA, Katzman R (1991) Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 30(4):572–580
125. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Merdes A, Masliah E, Thal LJ, Corey-Bloom J (2002) Early and widespread cholinergic losses differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 59(10):946–951
126. de la Torre JC (2004) Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol* 3(3):184–190
127. Traykov L, Rigaud A-S, CESARO P, BOLLER F Le déficit neuropsychologique dans la maladie d'Alzheimer débutante, *L'Encéphale*, 33 : 2007, Mai-Juin, cahier 1.
128. Tumati S, Martens S, Aleman A (2013) Magnetic resonance spectroscopy in mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 37(10 Pt 2):2571–2586
129. Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, Vallée J-N (2017) Effects of cannabidiol interactions with Wnt/ β -catenin pathway and PPAR γ on oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 49(10):853–866
130. Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, Vallée J-N (2018) Reprogramming energetic metabolism in Alzheimer's disease. *Life Sci* 193:141–152
131. Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, Vallée J-N (2018) Thermodynamics in Neurodegenerative Diseases: Interplay Between Canonical WNT/Beta-Catenin Pathway-PPAR Gamma, Energy Metabolism and Circadian Rhythms. *Neuromolecular Med* 20(2):174–204
132. Vanhamme null, van den Boogaart A null, Van Huffel S null (1997) Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *J Magn Reson* 129(1):35–43
133. Waldman ADB, Rai GS, McConnell JR, Chaudry M, Grant D (2002) Clinical brain proton magnetic resonance spectroscopy for management of Alzheimer's and sub-cortical ischemic vascular dementia in older people. *Arch Gerontol Geriatr* 35(2):137–142
134. Walecki J, Barcikowska M, Ćwikła JB, Gabryelewicz T (2011) N-acetylaspartate, choline, myoinositol, glutamine and glutamate (glx) concentration changes in proton MR spectroscopy (1H MRS) in patients with mild cognitive impairment (MCI). *Med Sci Monit* 17(12):MT105–MT111
135. Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U (2011) The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids* 40(5):1271–1296
136. Wang L, Brier MR, Snyder AZ, Thomas JB, Fagan AM, Xiong C, Benzinger TL, Holtzman DM, Morris JC, Ances BM (2013) Cerebrospinal fluid A β 42, phosphorylated Tau181, and resting-state functional connectivity. *JAMA Neurol* 70(10):1242–1248
137. Wang H, Tan L, Wang H-F, Liu Y, Yin R-H, Wang W-Y, Chang X-L, Jiang T, Yu J-T (2015) Magnetic Resonance Spectroscopy in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 46(4):1049–1070

138. Watanabe T, Shiino A, Akiguchi I (2008) Absolute quantification in proton magnetic resonance spectroscopy is superior to relative ratio to discriminate Alzheimer's disease from Binswanger's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 26(1):89–100
139. Whitwell JL, Dickson DW, Murray ME, et al (2012) Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* 11(10):868–877
140. Whitwell JL, Jack CR, Kantarci K, Weigand SD, Boeve BF, Knopman DS, Drubach DA, Tang-Wai DF, Petersen RC, Josephs KA (2007) Imaging correlates of posterior cortical atrophy. *Neurobiol Aging* 28(7):1051–1061
141. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al (2004) Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 256(3):240–246
142. Wurtman RJ, Blusztajn JK, Maire JC (1985) "Autocannibalism" of choline-containing membrane phospholipids in the pathogenesis of Alzheimer's disease-A hypothesis. *Neurochem Int* 7(2):369–372
143. Xuan X, Ding M, Gong X (2008) Proton magnetic resonance spectroscopy detects a relative decrease of N-acetylaspartate in the hippocampus of patients with dementia with Lewy bodies. *J Neuroimaging* 18(2):137–141
144. (2000) The neurometabolic landscape of cognitive decline: in vivo studies with positron emission tomography in Alzheimer's disease. *International Journal of Psychophysiology* 37(1):87–98
145. (2006) Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1762(2):164–180
146. (2016) Institut de veille sanitaire, Santé publique France. <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./layout/set/print/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-neurodegeneratives/La-maladie-d-Alzheimer-et-les-autres-demences>. Accessed 9 Jun 2018
147. Plainte mnésique - EM|consulte. <https://www.em-consulte.com/en/article/832356>. Accessed 20 Aug 2019
148. N° 2454 - Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (Mme Cécile Gallez). <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i2454.asp>. Accessed 6 Oct 2019
149. Haute Autorité de Santé, Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée [en ligne], mai 2018.
150. Risk factors and prevention. In: Alzheimer's Society. <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/risk-factors-and-prevention>. Accessed 23 Jun 2019
151. Retrosplenial cortex (BA 29/30) hypometabolism in mild cognitive impairment (prodromal Alzheimer's disease) - Nestor - 2003 - *European Journal of Neuroscience* - Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1460-9568.2003.02999.x>. Accessed 14 Aug 2019



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Introduction : La plainte mnésique est un symptôme complexe fréquemment rencontré en consultation mémoire, notamment dans les centres spécialisés CMRR (Centres de Mémoire de Ressources et de Recherche) et constituant généralement le mode d'entrée dans le groupe hétérogène des maladies neuro-dégénératives. Le but de cette étude préliminaire réalisée au CHU de Poitiers est d'analyser à l'aide de la spectroscopie par résonance magnétique multi-noyaux (SRM ^1H et ^{31}P) le profil métabolique, notamment phospho-énergétique, comme bio-marqueur diagnostique des principales étiologies recouvrées par la plainte mnésique : Maladie d'Alzheimer (MA) probable, MA prodromale, Troubles anxio-dépressifs (TAD).

Matériels et Méthodes : 28 patients consultant pour une plainte mnésique légère avec un MMSE entre 20 et 30 (9 MA prodromale, 11 MA probable, 8 TAD) et 20 sujets témoins ont été inclus dans cette étude descriptive, monocentrique, prospective et comparative. Tous ont bénéficié d'un examen IRM avec des séquences de SRM ^1H et ^{31}P au sein du cortex cingulaire postérieur (CCP).

Résultats : Les résultats de la SRM-multinoyaux ont mis en évidence de manière significative chez les patients MA probable, MA prodromale et TAD, un profil métabolique en faveur d'une souffrance et d'une perte neuronale (diminution du ratio NAA/Cho et augmentation du ratio NAA/Cr) associé à une activation du catabolisme membranaire (inversion du rapport PME/PDE) et à une augmentation du pool phospho-énergétique (augmentation des isotopomères de l'ATP) comparativement aux sujets témoins au sein de leur CCP. Ont été également mises en évidence des tendances non significatives de variations métaboliques chez les sujets MA prodromale *versus* MA probable en faveur d'une altération précoce du métabolisme phospho-énergétique dès la phase prodromale de la maladie.

Conclusion : Cette étude confirme une variation significative des métabolites cérébraux au sein du CCP chez les patients présentant une plainte mnésique. Nous espérons par la suite, notamment en enrichissant la population de l'étude et à l'aide de l'IRM à haut champ, démontrer une modification dans le temps significative du profil métabolique, corrélée au déclin cognitif, qui permettrait d'établir des profils métaboliques diagnostiques et prédictifs du déclin cognitif dans le cadre de la plainte mnésique.

Mots clés : *Plainte mnésique, Spectroscopie par Résonance Magnétique multi-nucléaire, Maladie d'Alzheimer, Cortex cingulaire postérieur, N-acétyl-aspartate, Choline, ATP, Phospho-monoesters, Phospho-diesters.*