

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**« Quantification par IRM de la surcharge ferrique des noyaux gris centraux :
corrélation avec l'atrophie cérébrale et les performances cognitives dans la
maladie d'Alzheimer à début précoce »**

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2021 à 14 heures
au Pôle Formation

par Lucas PATIN

JURY

Président :
Professeur Jean-Pierre PRUVO

Asseseurs :
Professeur Sébastien VERCLYTTE
Docteur Yaohua CHEN

Directeur de thèse :
Docteur Grégory KUCHCINSKI

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

APP : Amyloid-beta Precursor Protein
ASL : Arterial Spin Labeling
BHE : Barrière Hémat-Encéphalique
CIM : Classification Internationale des Maladies
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECD : Ethyl Cystéine Dimère
EOAD : Early Onset Alzheimer's Disease
FDA : Food and Drug Administration
EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
FDG : Fluorodésoxyglucose
HAS : Haute Autorité de Santé
HMPAO : Hexa Méthyle Propylène Amine Oxime
HV : Volume Hippocampique
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRE : Iron Regulatory Elements
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IRP : Iron Regulatory Protein
LOAD : Late Onset Alzheimer's Disease
MA : Maladie d'Alzheimer
MCI : Mild Cognitive Impairment
NIA-AA : National Institute on Aging & Alzheimer Association
OMS / WHO : Organisation Mondiale de la Santé / World Health Organization
PSEN : Préséniline
SFR : Société Française de Radiologie
SNC : Système Nerveux Central
SUV : Standardized Uptake Value
TEP : Tomographie par Émission de Positons
TEMP : Tomographie par Émission Monophotonique
TNC : Troubles neurocognitifs
TRF : Transferrin Receptor
CTV / VCT : Cortical Total Volume / Volume Cortical Total

Table des matières

I. INTRODUCTION	6
A. Les troubles cognitifs	6
1) Définition	6
2) Épidémiologie	7
3) Les critères diagnostiques	9
B. La Maladie d'Alzheimer	12
1) Généralités	12
2) Anatomopathologie	13
3) Critères diagnostiques et présentation clinique	15
4) Facteurs de risque	18
5) Imagerie de la maladie d'Alzheimer	20
6) Thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer	25
C. La maladie d'Alzheimer à début précoce (EOAD)	27
1) Généralités	27
2) Présentation clinique	28
3) Examens paracliniques	29
D. Rôles et quantification du fer cérébral	31
1) Homéostasie du fer cérébral	31
2) Quantification du fer en IRM (90)	36
3) Applications dans la MA	39
II. MATERIEL ET METHODES	41
A. Considérations éthiques	41
B. Population étudiée	41
1) Cohorte COMAJ	41
2) Critères d'inclusion	41
3) Évaluation initiale	42
4) Évaluation neuropsychologique	42
C. Imagerie	43
1) Protocole	43
2) Analyse	44
III. RESULTATS	50
A. Population et QSM des régions d'intérêt	50
B. Association entre pattern d'atrophie cérébrale et QSM	50
1) Analyse à l'échelle des ROIs	50
2) Analyse à l'échelle du voxel	51
C. Association entre performances cognitives et QSM	51
1) Analyse à l'échelle des ROIs	51
2) Analyse à l'échelle du voxel	52
D. Association entre génotype APOEϵ₄ et QSM	52
IV. DISCUSSION	53
A. Limites de l'étude	53
B. Répartition du fer dans la MA	54
C. Association entre QSM et pattern d'atrophie cérébrale	55
1) Importance et distribution des lésions histologiques de la MA	56
2) Témoin des déconnexions cortico-sous-corticales	57
3) Effets des facteurs génétiques et environnementaux	58

D.	Surcharge en fer et performances cognitives	59
E.	Implications thérapeutiques	60
V.	<i>CONCLUSION</i>	62
VI.	<i>TABLEAUX</i>	63
VII.	<i>FIGURES</i>	69
VIII.	<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	72
IX.	<i>ANNEXES</i>	83

I. INTRODUCTION

A. Les troubles cognitifs

1) Définition

Les troubles neurocognitifs (TNC) se définissent, selon la 5ème version du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-V : American Psychiatric Association) (1) et selon la 11ème version de la Classification Internationale des Maladies (CIM-11 : Organisation Mondiale de la Santé) (2) par un ensemble de pathologies acquises (par opposition aux troubles congénitaux et du développement) dans lesquelles le déficit clinique initial concerne les fonctions cognitives, avec un déclin observable comparativement à un niveau de fonctionnement cognitif antérieurement atteint.

Les TNC remplacent l'ancienne catégorie du DSM-IV intitulée « Démence, délirium, troubles amnésiques et autres troubles cognitifs ».

Ce cadre nosologique n'inclut que les troubles dont la symptomatologie fondamentale est cognitive et exclut par définition l'ensemble des troubles mentaux (troubles de l'humeur, schizophrénie, troubles bipolaires...) s'accompagnant de troubles cognitifs.

La mise à jour du DSM-V (le 18 mai 2013, remplaçant l'ancien DSM-IV utilisé depuis 2000) et de la CIM-11 (présentée à l'Assemblée Mondiale de la Santé le 25 mai 2019 et remplaçant effectivement la CIM-10 au 1er janvier 2022) a permis une distinction entre les TNC légers, représentant une nouvelle entité (auparavant inclus dans « troubles cognitifs non spécifiés » - DSM-IV) ; et les TNC majeurs, qui correspondent au terme de « démence » précédemment utilisé, bien que celui-ci soit encore largement employé comme terminologie alternative au TNC majeur dans une optique de continuité avec les pratiques actuelles et les habitudes médicales.

Cependant, le TNC majeur inclut un spectre plus vaste de pathologies, notamment les maladies n'entraînant un déficit que dans un domaine cognitif isolé, plus particulièrement l'ancien « Trouble amnésique » (DSM-IV) qui est désormais considéré comme un « TNC majeur dû à une autre affection médicale » et pour lequel une démence associée représente un critère d'exclusion diagnostique.

Le terme de TNC a par ailleurs une connotation sémantique moins marquée avec l'âge et les pathologies s'y associant, paraissant plus adapté lors de troubles cognitifs touchant des sujets jeunes (par exemple des troubles secondaires à un traumatisme, à une infection par VIH ou notamment dans la maladie d'Alzheimer à début précoce).

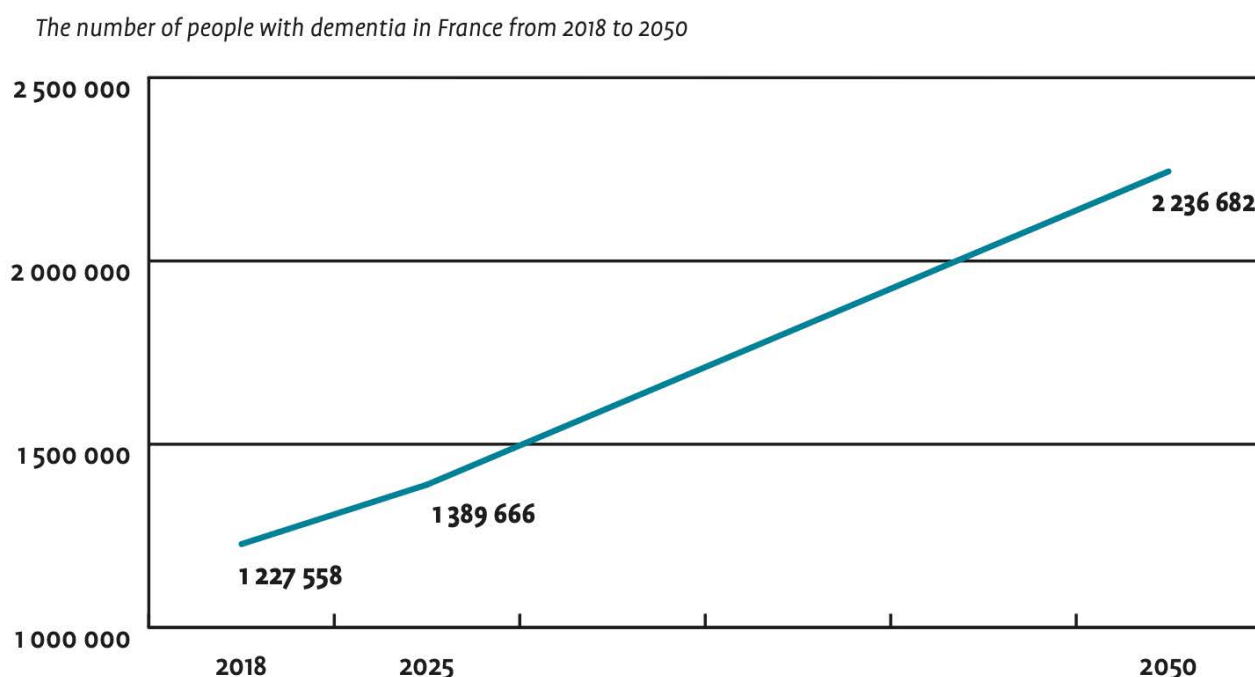
2) Épidémiologie

Les TNC légers et majeurs représentent un immense enjeu de santé publique. En effet, selon l'OMS (3), les TNC majeurs toucheraient 50 millions de personnes dans le monde (avec 10 millions de nouveaux cas par an) et devraient avoisiner les 82 millions de personnes touchées en 2030 et les 152 millions d'ici 2050.

Les TNC majeurs engendrent des répercussions économiques et sociales importantes, dont le coût total a été estimé à 818 milliards de dollars en 2015, ce qui représente 1,1 % du Produit Intérieur Brut (PIB) mondial. Les prévisions de l'OMS pour 2030 estiment un coût global à 2000 milliards de dollars US, classant les TNC majeurs comme le spectre pathologique le plus coûteux pour la société au 21ème siècle.

A l'échelle française, selon Alzheimer Europe (4), la prévalence du TNC majeur est estimée entre 1,83% (soit entre 1,2 et 1,3 millions de personnes touchées) et 2,06% (soit entre 1,3 et 1,4 millions de personnes touchées) et se classe au 4ème rang des prévalences les plus élevées au sein de l'Union Européenne.

Selon cette même étude, la prévalence en France serait estimée à 2,1% en 2025 (soit 1 389 666 millions de personnes) et 3,31% en 2050 (2 236 682 millions).



Source : Alzheimer Europe Yearbook 2019

La prévalence des TNC varie néanmoins avec une grande amplitude selon l'âge de la population étudiée et le sous-type étiologique.

La prévalence des TNC majeurs serait estimée à 1,1% dans la tranche d'âge des 65-69 ans contre 40,8% chez les plus de 90 ans.

Il se dégage par ailleurs de cette étude une prédominance féminine qui s'accroît avec l'âge : la prévalence des TNC est estimée à 44.8% chez les femmes et 29.7% chez les hommes de plus de 90 ans, contre 1.5% chez les femmes et 1,1 % chez les hommes dans la tranche des 65-69 ans

Cette prédominance féminine est à pondérer mais ne peut être uniquement expliquée par l'espérance de vie qui, selon le rapport de l'Insee de 2019¹ (5) est supérieure chez les femmes que chez les hommes (85,6 ans en moyenne pour les femmes contre 79,7 pour les hommes), entraînant une sur-représentation féminine dans la population très âgée, où la prévalence des TNC majeurs est beaucoup plus importante.

L'augmentation de la prévalence des TNC (et de leur coût) dans les 30 années à venir s'inclut dans une augmentation progressive de l'espérance de vie, notamment en France, puisqu'elle représente le 2ème pays européen à la plus haute espérance de vie féminine (après l'Espagne) et le 10ème pays à la plus haute espérance de vie masculine.

La prévalence du TNC léger est en revanche incertaine et extrêmement variable selon la définition du trouble. Elle serait estimée entre 2 et 10% à 65 ans et entre 5 à 25% à 85 ans (6).

Par définition, une grande proportion des personnes atteintes de TNC léger se trouve en population générale et n'a pas eu de contact avec une institution médicale.

3) Les critères diagnostiques

a) Les troubles neurocognitifs majeurs (DSM-V)

Les critères diagnostiques des TNC majeurs selon le DSM-V sont repris en **Annexe 1**.

b) Les troubles cognitifs légers (DSM-V) :

Les critères diagnostiques des TNC légers selon le DSM-V sont repris en **Annexe 2**.

¹ Les données du rapport de l'INSEE de 2020 sont disponibles, mais l'espérance de vie y est estimée à 85,1 ans chez les femmes et 79,1 ans chez les hommes, liés à une augmentation des décès de 9,1% en 2020 (comparativement à 2019) au moins partiellement secondaire à la pandémie de Covid-19.

c) Distinction entre TNC léger et majeur

Les critères diagnostiques pour différencier le TNC léger du TNC majeur sont arbitraires, et s'incluent dans un continuum pathologique clinique rendant difficile l'établissement d'un seuil diagnostique, pour l'un comme pour l'autre.

Dans les deux cas, le diagnostic de TNC est basé sur un déclin cognitif (critère A), intéressant un ou plusieurs domaines évaluables, repéré conjointement par :

- Une préoccupation du sujet, d'un informant fiable ou d'un clinicien.
- ET une évaluation objective où les performances du sujet s'altèrent avec le temps, ou sont en deçà des normes attendues (< 3e percentile pour le TNC majeur, entre le 3^e et le 16e percentile pour le TNC léger).

L'autre critère diagnostique (critère B) est représenté par le degré d'autonomie, qui doit être conservé (avec des efforts ou des stratégies d'adaptation) dans le TNC léger alors qu'il est suffisamment altéré dans le TNC majeur pour nécessiter une intervention extérieure afin d'accomplir des tâches que le sujet était auparavant capable d'effectuer seul.

Ces évaluations restent cependant soumises à un certain niveau de subjectivité et ne sauraient se substituer à une anamnèse soignée :

- *La préoccupation du sujet ou d'un informant fiable* dépend de la capacité dudit sujet à identifier et à verbaliser son trouble, de même que la préoccupation d'un informant fiable est soumise à de grandes variabilités en fonction de sa capacité à repérer des symptômes débutants et de son état d'anxiété quant à la santé de son entourage (déni, négligence ou à l'inverse diagnostic excessif lié à un stress des proches).
- *L'évaluation objective* est quant à elle mise en défaut chez les sujets ayant un niveau socioculturel très élevé (auquel cas des performances « normales » seraient à considérer comme un

signe de déclin) ou très faible (auquel cas des performances faibles ne représentent pas systématiquement une rupture avec l'état antérieur). De même, une évaluation dans une autre langue que la langue maternelle du sujet, des difficultés sensorielles ou des troubles cognitifs transitoires peuvent artificiellement mener à un sur-diagnostic de troubles neurocognitifs. Des alternatives d'explorations cognitives accessibles sont possibles lorsqu'un bilan neuropsychologique complet est irréalisable.

- *L'autonomie* est très variable selon le rôle du sujet au sein de son foyer et les difficultés d'autonomie doivent représenter un changement plutôt que des habitudes installées, tout en s'affranchissant d'handicaps moteurs ou sensoriels.

B. La Maladie d'Alzheimer

1) Généralités

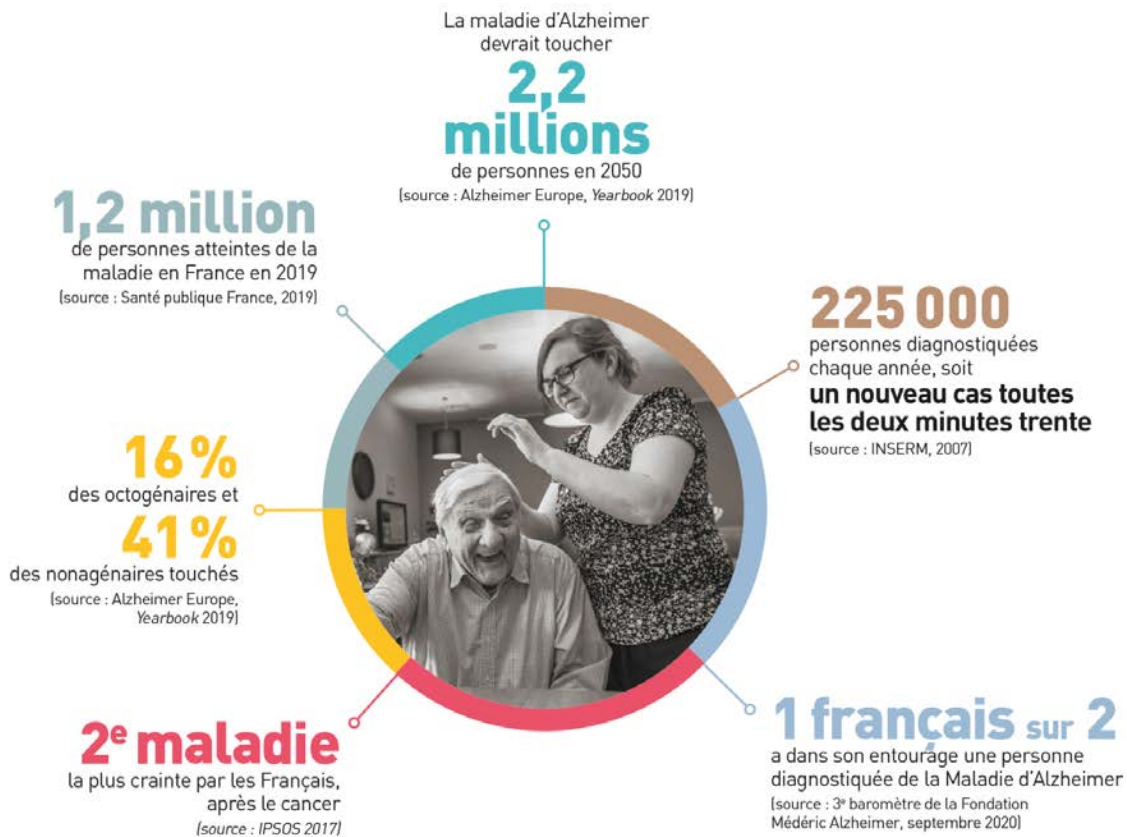
La maladie d'Alzheimer tire son nom du médecin allemand Alois Alzheimer, qui l'a décrite pour la 1ère fois en 1906.

Elle représente la majorité des troubles neurocognitifs, puisqu'elle en serait la cause dans 50 à 75% des cas (7) notamment dans les populations âgées, sa prévalence doublant quasiment tous les 5 ans après 65 ans.

D'autres étiologies (comme la démence lobaire fronto-temporale) sont à l'inverse proportionnellement plus fréquentes chez des sujets de moins de 65 ans.

En France, le coût annuel direct de la maladie d'Alzheimer est estimé à 5,3 milliards d'euros (Fondation Médéric Alzheimer), sans compter les coûts indirects associés aux hébergements d'accueil ou aux EHPAD, parfois à la charge des aidants.

Selon la fondation France Alzheimer, les aidants seraient estimés au double du nombre de malades, soit environ 2,6 millions de personnes. Leur épuisement est associé à d'importantes répercussions économiques (réduction de l'activité professionnelle par exemple) et sanitaires (augmentation des risques cardiovasculaires) bien qu'elles soient difficilement chiffrables.



Source : Fondation Médéric Alzheimer

2) Anatomopathologie

La maladie d'Alzheimer se caractérise histologiquement (8) par :

- Des plaques amyloïdes, composées d'amas-extra cellulaires de peptides β -amyloïdes ($A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$, issus du clivage de l'APP par des enzymes sécrétases) initialement au sein du cortex, puis au sein des structures sous-corticales.

Une angiopathie amyloïde y est souvent associée, par accumulation de peptides β -amyloïdes au sein des parois vasculaires.

Des études récentes (9) (10) suggèrent que les dérivés solubles des peptides β -amyloïdes seraient plutôt la cause des dommages neuro-cellulaires, et que les plaques amyloïdes seraient le témoin d'un mécanisme de défense saturé de séquestration des peptides β -amyloïdes pathogènes.

- Une dégénérescence neurofibrillaire, secondaire à une accumulation de filaments de protéines TAU hyperphosphorylées (souvent appelée « tauopathie ») dans les corps cellulaires neuro-
naux, prédominant dans les régions temporales internes (cortex entorhinal et hippocampe) puis
s'étendant aux aires associatives, en épargnant relativement les aires visuelles, sensitives et
motrices primaires.

Ces anomalies sont à l'origine d'une perte synaptique et neuronale, entraînant une atrophie cé-
rébrale macroscopiquement perceptible, notamment dans les régions temporales internes où la
tauopathie est plus marquée.

L'intrication de ces deux processus dans le développement de la maladie d'Alzheimer est com-
plexe, car ni l'un ni l'autre n'est nécessaire ou suffisant pour développer la maladie :

- La présence de plaques β -amyloïdes est fréquente chez le sujet très âgé, sans obligatoirement
être associée à des symptômes évocateurs de maladie d'Alzheimer.
- Les mutations isolées du gène de la protéine TAU entraînent de multiples maladies neurodég-
énératives (11) mais pas une maladie d'Alzheimer.

L'accumulation des peptides β -amyloïdes semble toutefois jouer un rôle central dans la pathogé-
nie de la maladie d'Alzheimer, puisque toutes les formes familiales connues de maladie d'Alzhei-
mer impliquent une mutation interférant dans la production ou la clairance des peptides β -amy-
loïdes. A l'inverse, une certaine mutation (A673T) de l'APP diminue son clivage, procurant un
risque moindre de développer une maladie d'Alzheimer (12).

Enfin, des données récentes suggèrent que la microglie serait impliquée de façon conjointe aux
dépôts β -amyloïdes et à la tauopathie dans la perte synaptique, la dégénérescence neuronale et
l'altération des fonctions cognitives dans la MA (13).

La microglie est très présente en périphérie des dépôts β -amyloïdes et se constitue de cellules myéloïdes résidentes du système nerveux central, permettant une réponse immunitaire (notamment par phagocytose médiée par le système du complément) en réponse à des stimuli exogènes et endogènes (14) (15).

Des modifications microgliales ont été mises en évidence dans la MA, telles que des changements morphologiques cellulaires ou des récepteurs de surface, la sécrétion de médiateurs inflammatoires ou encore une réponse proliférative, définissant un état « activé » de la microglie. Cet état pro-inflammatoire, potentiellement causé et entretenu par l'abondance des dépôts β -amyloïdes, serait à l'origine d'altérations synaptiques et d'un défaut de clairance des dépôts protéiques par phagocytose, créant un cercle vicieux entre inflammation et dépôts protéiques (16).

3) Critères diagnostiques et présentation clinique

a. Critères diagnostiques

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) préconisent l'utilisation des critères diagnostiques du DSM-V et du NIA-AA.

Les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer selon le DSM-V sont repris en **Annexe 3**.

Ils sont basés sur :

- La validation des critères de TNC léger ou majeur.
- Un début insidieux et une progression graduelle des symptômes cognitifs.
- La validation des 3 critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer :
 - Déclin évident de la mémoire et de l'apprentissage (associé à un déclin dans un autre domaine cognitif pour le TNC majeur)
 - Déclin constant, progressif et graduel.
 - Absence d'autre étiologie susceptible d'expliquer la symptomatologie.

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine est rare car basé sur une étude anatomopathologique (biopsie ou autopsie chez un patient présentant les critères cliniques d'une MA probable).

En pratique clinique, les diagnostics de MA probable ou possible sont les plus utilisés :

- Le diagnostic de MA probable ne peut être retenu qu'en cas de TNC majeur, en l'absence de mutation génétique mise en évidence.
- Le diagnostic de MA possible est retenu en cas de TNC léger remplissant l'intégralité des critères diagnostiques de MA, ou en cas de TNC majeur ne remplissant pas tous les critères, toujours en l'absence de mutation génétique identifiée.

Ces critères diagnostiques s'incluent dans la continuité des recommandations du National Institute on Aging & Alzheimer Association (NIA-AA) publiées en 2011 (17) (18), qui définissaient 3 stades successifs de la maladie d'Alzheimer :

- *Une phase préclinique*, dans laquelle les phénomènes de dépôts amyloïdes et de dégénérescence neuro-fibrillaire sont déjà effectifs. Pour autant, les symptômes cliniques à ce stade de la maladie sont par définition absents et le risque encouru de développer une MA est incertain. La mise en évidence d'anomalies du liquide cérébro-spinal (élévation du taux de protéines Tau ou diminution du taux β -amyloïde) ou de dépôts amyloïdes en Tomographie par Émission de Positons (TEP-Scanner) est possible chez certains patients mais reste limitée au domaine de la recherche.

Cette phase préclinique a par ailleurs elle-même été subdivisée en 3 stades (19) :

- *Stade 1* : Surcharge amyloïde décelable en TEP-scanner et diminution du taux de peptides β -amyloïdes dans le LCR.
- *Stade 2* : Stade 1 associé à une dysfonction neuronale en TEP-FDG et à une atrophie débutante en IRM standard.
- *Stade 3* : Stade 2 associé à un minime déclin cognitif (identifiable par des tests neuropsychologiques avancés) sans remplir les critères du TNC léger.

- *Mild Cognitive Impairment (MCI)* : La définition du MCI correspond à la définition TNC léger lié à une maladie d'Alzheimer, mais ne préjuge pas nécessairement d'une évolution inexorable vers le stade démentiel de la maladie d'Alzheimer (20). D'éventuelles anomalies du contenu du LCS, du profil en TEP ou une atrophie cérébrale objectivée en IRM peuvent apporter des arguments supplémentaires en faveur d'une maladie d'Alzheimer en milieu clinique spécialisé, bien qu'elles demeurent majoritairement réservées au domaine de la recherche.
- *Alzheimer's Dementia* : Cette ultime phase correspond au TNC majeur lié à une MA, qui présente moins de difficultés diagnostiques que les 2 phases sus-citées. Ces recommandations ont cependant élargi la définition du trouble cognitif révélant une maladie d'Alzheimer au-delà de la présentation amnésique classique, en y incluant les manques du mot, des troubles visuo-spatiaux ou des difficultés de raisonnement et de jugement. L'utilité et la validité des marqueurs biologiques ou d'imagerie sont encore à l'étude, mais ces derniers sont largement utilisés dans le but de renforcer la suspicion diagnostique ou d'infirmier un diagnostic différentiel.

D'autres critères sont utilisés dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, notamment les critères IWG-2 (21) (2^{ème} version des critères de l'International Work Group, aussi appelés critères de Dubois et révisés en 2014). Ces derniers critères incluent également les anomalies du liquide cérébro-spinal et sont plus simples car s'affranchissent de la distinction entre TNC léger et maladie d'Alzheimer, mais ne considèrent pas la maladie d'Alzheimer comme un continuum pathologique avec une phase préclinique.

b. Présentation clinique

La présentation clinique initiale habituelle de la maladie d'Alzheimer se caractérise par un trouble de la mémoire épisodique (événements récents et encodage de nouvelles informations) d'installation insidieuse et d'évolution lentement inexorable.

La mémoire sémantique (connaissance du monde, langage, sens des mots et des symboles...) est habituellement, elle aussi, touchée à un stade précoce.

La mémoire procédurale (exemple : jouer d'un instrument) est habituellement conservée jusqu'à un stade avancé de la maladie.

L'atteinte d'autres fonctions cognitives (orientation temporo-spatiale, praxies, gnosies...) est classiquement plus tardive, mais les présentations atypiques sont fréquentes.

De même, des symptômes non cognitifs (troubles de l'humeur, du sommeil, psychotiques...) habituellement d'apparition plutôt tardive peuvent dans certains cas révéler la maladie et motiver un premier contact médical, parfois à l'origine d'un certain retard diagnostique.

4) Facteurs de risque

La probabilité de développer une maladie d'Alzheimer du sujet âgé (fréquemment dénommée LOAD pour Late Onset Alzheimer's Disease, chez les sujets de plus de 65 ans) est suspectée d'être influencée par des facteurs à la fois génétiques et environnementaux, ou par des interactions complexes entre les deux (22)

a. Facteurs génétiques

Les variants du gène de l'apolipoprotéine E (APO-E), situé sur le chromosome 19, sont reconnus comme principal facteur de risque dans la LOAD sporadique, puisqu'une hétérozygotie $\epsilon 4$ multiplierait par 3 le risque de développer une MA comparativement aux non-porteurs du variant, tandis qu'une homozygotie $\epsilon 4$ le multiplierait par 12 (23).

Cette éventuelle hétérozygotie ou homozygotie n'est en revanche ni nécessaire ni suffisante pour développer une MA.

De multiples autres mutations génétiques sont suspectées d'être impliquées dans le risque de développer une MA, à un taux faible si isolées, mais constituant un profil polygénique pouvant multiplier par 2 le risque de développer une MA (24).

Ces mutations génétiques sont l'objet de nombreuses recherches et permettent de mieux comprendre la pathogénie de la MA, en identifiant de nouvelles voies cellulaires potentiellement impliquées dans le processus lésionnel.

b. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux sont le sujet de nombreuses controverses, mais une méta-analyse des facteurs de risque modifiables (25) suggère qu'un haut niveau d'éducation et une pratique sportive représenteraient des facteurs protecteurs ; tandis qu'une hypertension artérielle, un diabète ou un IMC élevé (à l'âge moyen ; un IMC élevé chez les sujets âgés étant plutôt protecteur) seraient associés à un risque plus élevé de développer une MA (26).

5) Imagerie de la maladie d'Alzheimer

a. IRM

i. Protocole

Le protocole d'IRM dans le bilan d'une MA a été réactualisé par la HAS en 2011 et relayé par la Société Française de Radiologie (SFR). Il s'inclut dans tout trouble neurocognitif de découverte récente et a pour but :

- De ne pas méconnaître une autre cause (lésion tumorale, hydrocéphalie chronique de l'adulte, séquelles hémorragiques ou ischémiques...).
- D'objectiver une atrophie compatible avec une MA, associée ou non à des lésions vasculaires.

Celui-ci comprend en routine clinique :

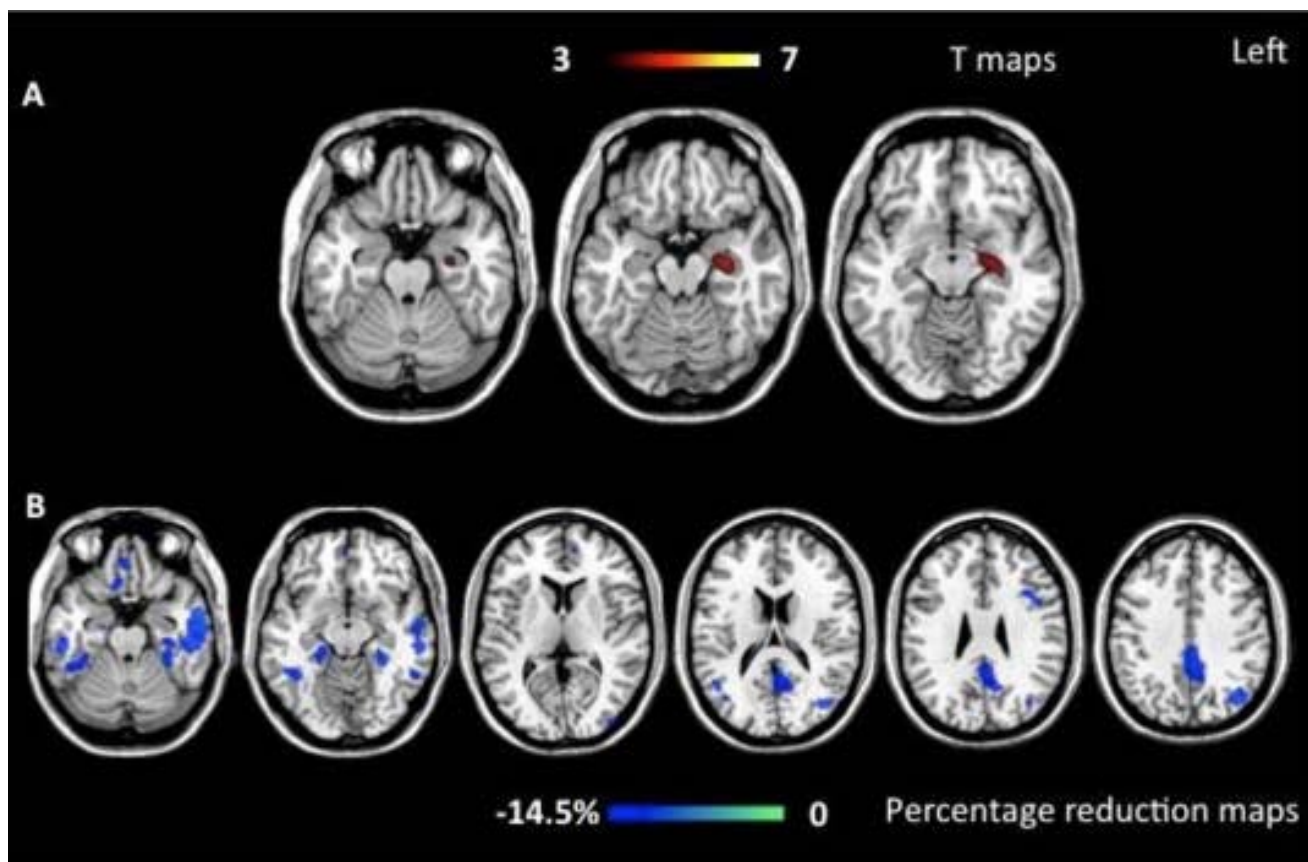
- Une séquence volumique 3D T1 en écho de gradient (FFE : Philips / GRE : Siemens & General Electric) permettant d'étudier la trophicité cérébrale et notamment l'atrophie temporale interne, via des reconstructions coronales perpendiculaires au plan hippocampique.
- Une séquence FLAIR, afin de dépister une leucopathie associée et/ou des éventuelles séquelles ischémiques.
- Une séquence T2 écho de gradient à TE élevé (axiales T2* / EPI ou volumiques SWI : Siemens / SWAN : General Electric / VenobOLD : Philips) à la recherche de microbleeds, marqueurs de la sévérité d'une microangiopathie si présente (hypertensive ou amyloïde).
- Parfois une séquence de diffusion à visée différentielle (en cas de suspicion d'encéphalite à prion notamment).
- Parfois une séquence coronale T2 sur les hippocampes, à la recherche d'anomalies de signal pouvant orienter vers une étiologie infectieuse ou vasculaire plutôt que dégénérative.
- Les séquences T1 après injection de gadolinium ne sont pas systématiques dans l'exploration de troubles neurocognitifs.

D'autres approches en IRM sont possibles et ont fait l'objet de recherches récentes, telles que l'étude de la connectivité de repos en IRM fonctionnelle (27) ou encore l'étude non invasive de la perfusion cérébrale par contraste endogène via des séquences ASL (28).

ii. Anomalies de la trophicité cérébrale (28)

Comme cité plus haut, l'atrophie cérébrale suit la perte neuronale, elle-même liée à des sites préférentiels de dépôts amyloïdes et plus particulièrement d'enchevêtrements neurofibrillaires en rapport avec la tauopathie.

Dans la MA, l'atrophie touche précocement les régions hippocampiques (hippocampes, amygdales et cortex entorhinal) puis les régions cingulaires postérieures et pré-cunéennes, avant de s'étendre au cortex pariétal, temporal et frontal (29–32).



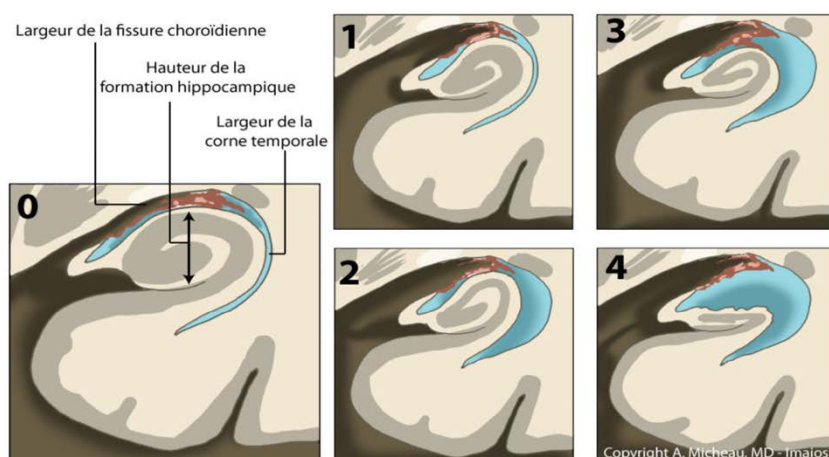
Sites d'atrophie préférentiels dans la LOAD, à l'inclusion (rangée du haut) et à un an de suivi (rangée du bas). Source : Migliaccio & Al, *J Alzheimers Dis*, 2015 [62].

L'atrophie temporale interne est déjà perceptible au stade de TNC léger (33), puisque des études a montré une diminution du volume hippocampique chez des patients présentant un TNC léger (lié à une MA) comparativement aux sujets sains contrôles (34–37)

Par ailleurs, la présence d'une atrophie hippocampique représenterait un facteur pronostique péjoratif de passage d'un TNC léger (lié à une MA) vers un TNC majeur (38–42).

L'atrophie temporale interne est donc un élément sémio-radiologique clé dans le bilan d'une maladie d'Alzheimer et peut être évaluée :

- Visuellement par l'échelle subjective de Scheltens basée sur la hauteur de l'hypocampe et l'élargissement de la fissure choroïdienne et de la corne temporale (43).
- De façon objective par des techniques de volumétrie manuelle ou automatique (44,45).



Échelle de Scheltens.
Source : Antoine MICHEAU
pour IMAIOS

Score	Largeur de la fissure choroïdienne	Largeur de la corne temporale	Hauteur de la formation hippocampique
0	N	N	N
1	↑	N	N
2	↑↑	↑↑	↓
3	↑↑↑	↑↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

Source : Van Westen & Al, ECR 2014 (<https://epos.myesr.org/poster/esr/ecr2014/C-2077>)

b. Médecine nucléaire

i. Généralités

Les examens de médecine nucléaire peuvent apporter des arguments supplémentaires dans la caractérisation des troubles neurocognitifs, mais sont habituellement réservés aux présentations atypiques ne remplissant pas les critères cliniques spécifiques à chaque pathologie causale.

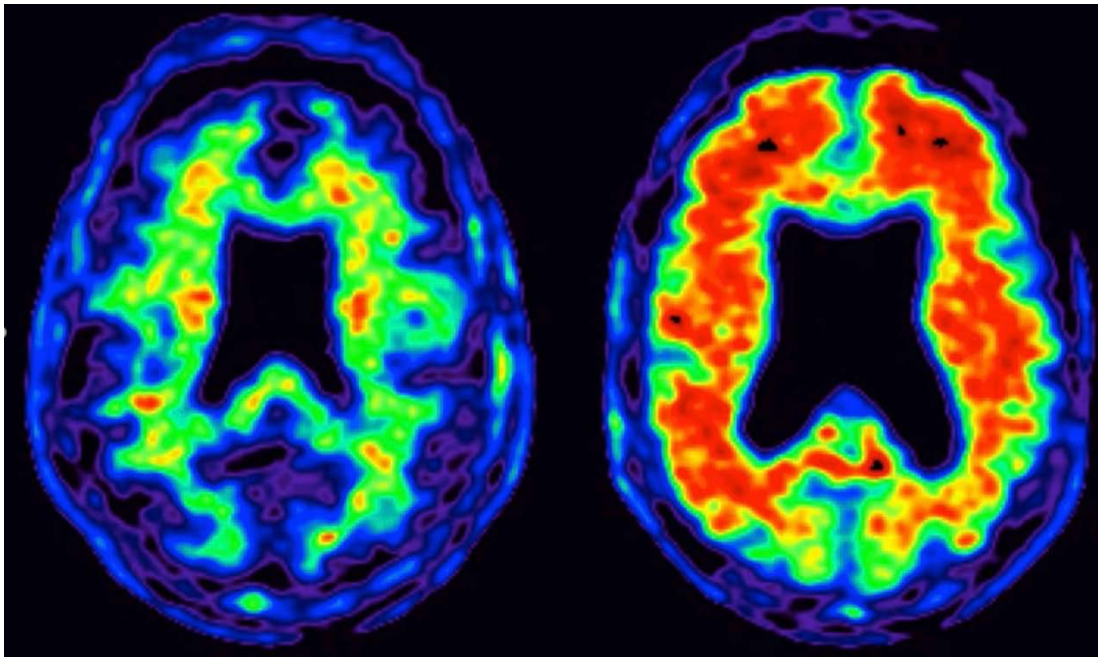
Les explorations effectuées dans le cadre d'une suspicion de MA atypique sont (28) :

- La Tomographie par Émission de Positron (TEP), étudiant le métabolisme glucidique cérébral de manière quantitative avec acquisition d'une valeur en unité standard appelée SUV (Standardized Uptake Value).
- La Tomographie par Émission Monophotonique (TEMP), étudiant la perfusion cérébrale de manière semi-quantitative.

Leur principe est basé sur la détection de photons gamma (140 keV pour la TEMP et 511 keV pour la TEP) émis par des radiopharmaceutiques marqués à l'aide d'un isotope radioactif :

- ^{18}F pour la TEP (couplée au desoxyglucose : ^{18}F -FDG).
- ^{99}Tc pour la TEMP (avec des molécules comme l'HMPAO ou l'ECD).

Ces techniques ont récemment été complétées par la TEP amyloïde, basée sur une approche semi-quantitative des dépôts amyloïdes, grâce à l'aval donné par l'Agence Européenne du Médicament et la FDA américaine (Food and Drug Administration) concernant l'utilisation de trois radiotraceurs en routine clinique : Florbetapir (2012), Flutemetamol et Florbetaben (2014).



TEP amyloïde au Florbetapir : Patient sain à droite et patient LOAD à gauche (l'accumulation amyloïde est codée en rouge). Source : Lane & Al, Eur J Neurol, 2018 [22].

D'autres techniques sont à l'étude, notamment afin d'estimer l'importance de la dégénérescence neuro-fibrillaire en détectant les agrégats de protéines Tau hyperphosphorylées, mais sont encore réservées au domaine de la recherche (40,46,47).

ii. Aspects pathologiques dans la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer se caractérise par une hypoperfusion (en TEMP) ou un hypométabolisme du glucose (TEP) du néocortex temporopariétal, des précunéus, du cortex cingulaire postérieur et de l'hippocampe (48,49).

Les atteintes métaboliques précèdent par ailleurs les anomalies cliniques, et pourraient avoir un intérêt dans les TNC légers potentiellement liés à une MA, grâce à une bonne spécificité de la TEP-FDG quant au risque d'évoluer vers un stade démentiel de la maladie (49). La TEP-FDG aurait également une bonne valeur prédictive négative, le risque de développer une MA étant faible après un examen normal (48).

6) Thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer

Quatre médicaments historiques dans le traitement de la MA sont disponibles sur le marché :

- Le donépil (Aricept®).
- La rivastigmine (Exelon®).
- La galamantine (Reminyl®).
- La mémantine (Exiba®).

Le donépil, la rivastigmine et la galamantine sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, permettent une augmentation de la concentration en acétylcholine au niveau synaptique et améliorent ainsi la connexion neuronale.

La mémantine est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée, diminuant ainsi la captation du glutamate par ces récepteurs. Le glutamate est présent à des taux pathologiques dans la MA et pourrait aboutir à un dysfonctionnement neuronal.

Cependant, ces traitements ont uniquement un effet symptomatique sur la plainte cognitive, mais n'ont aucun effet sur la genèse des lésions ni sur la progression de la maladie d'un point de vue anatomopathologique. L'arrêt du traitement est à l'origine d'une baisse des performances cognitives jusqu'à un niveau similaire aux patients non traités.

En ce sens, leur rapport efficacité / coût a été jugé défavorable par l'HAS, amenant à un déremboursement de ces médicaments par la Sécurité Sociale en 2016.

Le 7 juin 2021, la FDA (contre l'avis de son comité expert externe) a autorisé la mise sur le marché d'un nouveau traitement : l'Aducanumab (Aduhelm).

C'est un anticorps anti-monoclonal humain ciblant les formes solubles et insolubles des peptides β -amyloïdes afin de ralentir leur dépôt, devenant ainsi le premier traitement développé contre un processus anatomopathologique mesurable de la maladie d'Alzheimer, et aurait montré un bénéfice de 23% sur les symptômes cognitifs d'après une deuxième analyse.

Ce médicament présente néanmoins un coût élevé (environ 56 000 dollars US par an et par patient) et des effets indésirables : entre 35 et 40% des patients ont présenté des microsaignements cérébraux ou un œdème (se traduisant par des céphalées, des nausées, des vertiges ou encore des troubles visuels), motivant parfois l'arrêt du traitement.

Par ailleurs, le lien causal entre ralentissement des dépôts amyloïdes et amélioration des performances cognitives n'est pas formellement établi.

La FDA a exigé une preuve d'efficacité du traitement par des analyses complémentaires d'ici 2030, faute de quoi il sera retiré du marché (50).

La prise en charge médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer concerne aussi tous les symptômes neuropsychiatriques associés, tels que les troubles de l'humeur ou les troubles anxieux, mais la prescription de psychotropes est à mesurer par le risque d'aggraver les troubles cognitifs.

Des thérapies non médicamenteuses peuvent être associées dans la maladie d'Alzheimer, certaines sont même jugées intéressantes par la HAS (telles que l'art-thérapie ou la musicothérapie) mais concernent principalement les symptômes psychologiques ou le maintien d'autonomie (par l'intervention de psychométriciens par exemple).

C. La maladie d'Alzheimer à début précoce (EOAD)

1) Généralités

La maladie d'Alzheimer à début précoce (EOAD), également appelée maladie d'Alzheimer du sujet jeune, correspond à une maladie d'Alzheimer dont l'âge de révélation est inférieur à 60 ans (ou 65 ans dans de multiples études).

Peu d'études incluent des patients de moins de 65 lorsqu'elles traitent de troubles neurocognitifs, mais sa prévalence serait estimée à 41,2 / 100 000 habitants en France (51) et à 24 / 100 000 aux États-Unis (52).

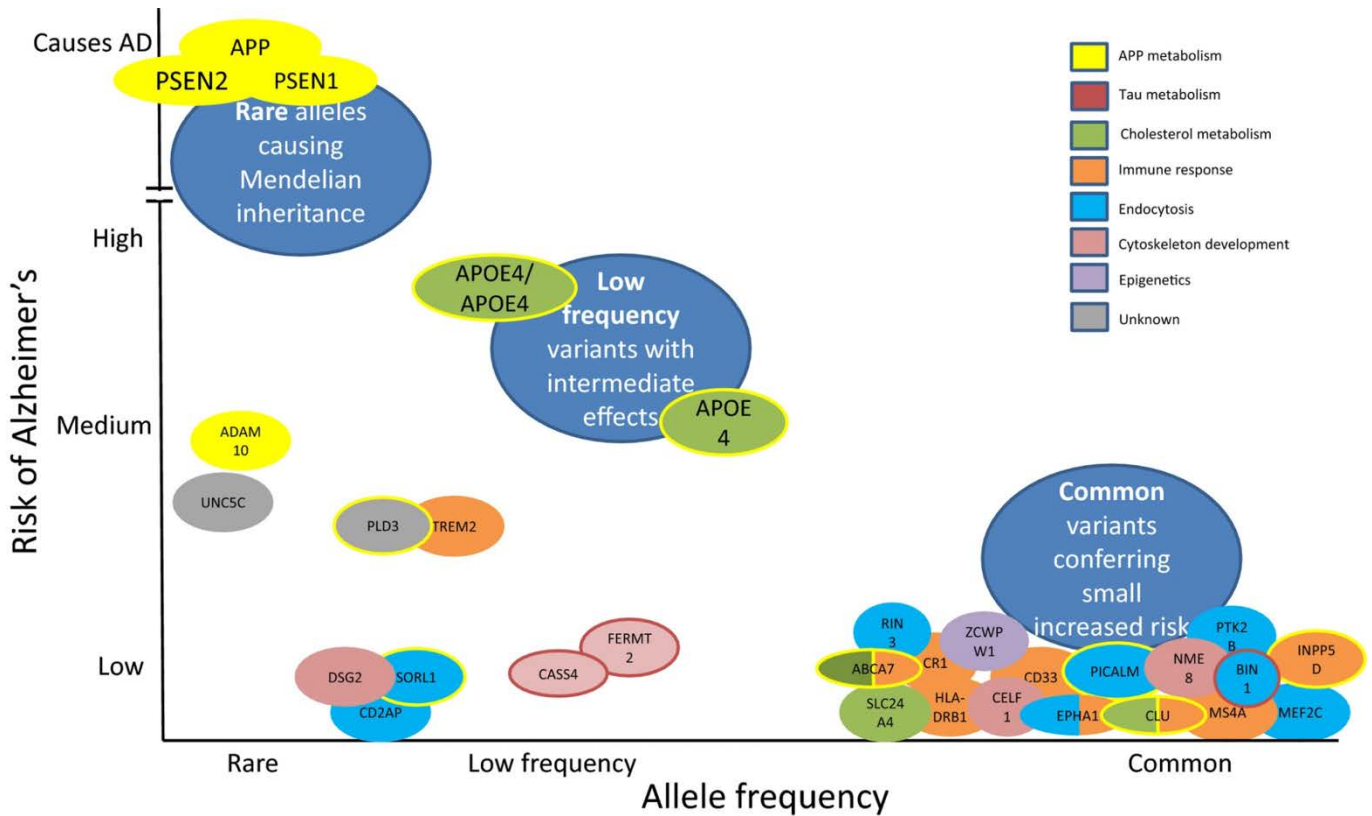
Parmi les patients EOAD, entre 5 et 15% présentent une mutation autosomique dominante des gènes (par ordre de fréquence) PSEN1, APP et PSEN2. Il existe à ce jour environ 330 mutations connues de ces gènes prédisposant à une MA du sujet jeune. Ces mutations sont parfois responsables d'une révélation très précoce, à un âge inférieur à 40 ans.

Par ailleurs, l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E est un facteur de risque reconnu de développer une maladie d'Alzheimer, notamment en population jeune où il serait détecté dans 60% des cas chez des patients de 50 ans contre 20% des chez des patients de 85 ans (53).

Cependant, sa présence serait corrélée à une présentation amnésique de MA, tandis qu'elle est plutôt absente en cas de présentation atypique (54).

D'autres voies de transmission génétique non mendélienne sont suspectées d'être impliquées dans l'EOAD, vraisemblablement elles-aussi associées à des facteurs environnementaux (55).

D'un point de vue anatomopathologique, l'EOAD se distingue par des dépôts β -amyloïdes et une tauopathie plus sévères.



Gènes impliqués dans la MA et leurs voies pathogènes connues. Source : Lane & Al, Eur J Neurol, 2018 [22].

2) Présentation clinique

L'EOAD se caractérise par un mode de présentation atypique, souvent non amnésique, à l'origine d'un retard diagnostique fréquent (56).

Entre un tiers et la moitié des patients présentent des troubles des fonctions exécutives, visuospatiales ou encore du langage, parfois de façon ciblée sur une sous-catégorie tout au long de l'évolution de la maladie (57,58).

Des troubles de l'humeur, des troubles anxieux ou des troubles psychotiques sont également possibles.

De plus, la progression de la maladie et l'évolution vers le décès ont tendance à être plus rapide, avec un déclin accru des performances cognitives comparativement aux sujets LOAD.

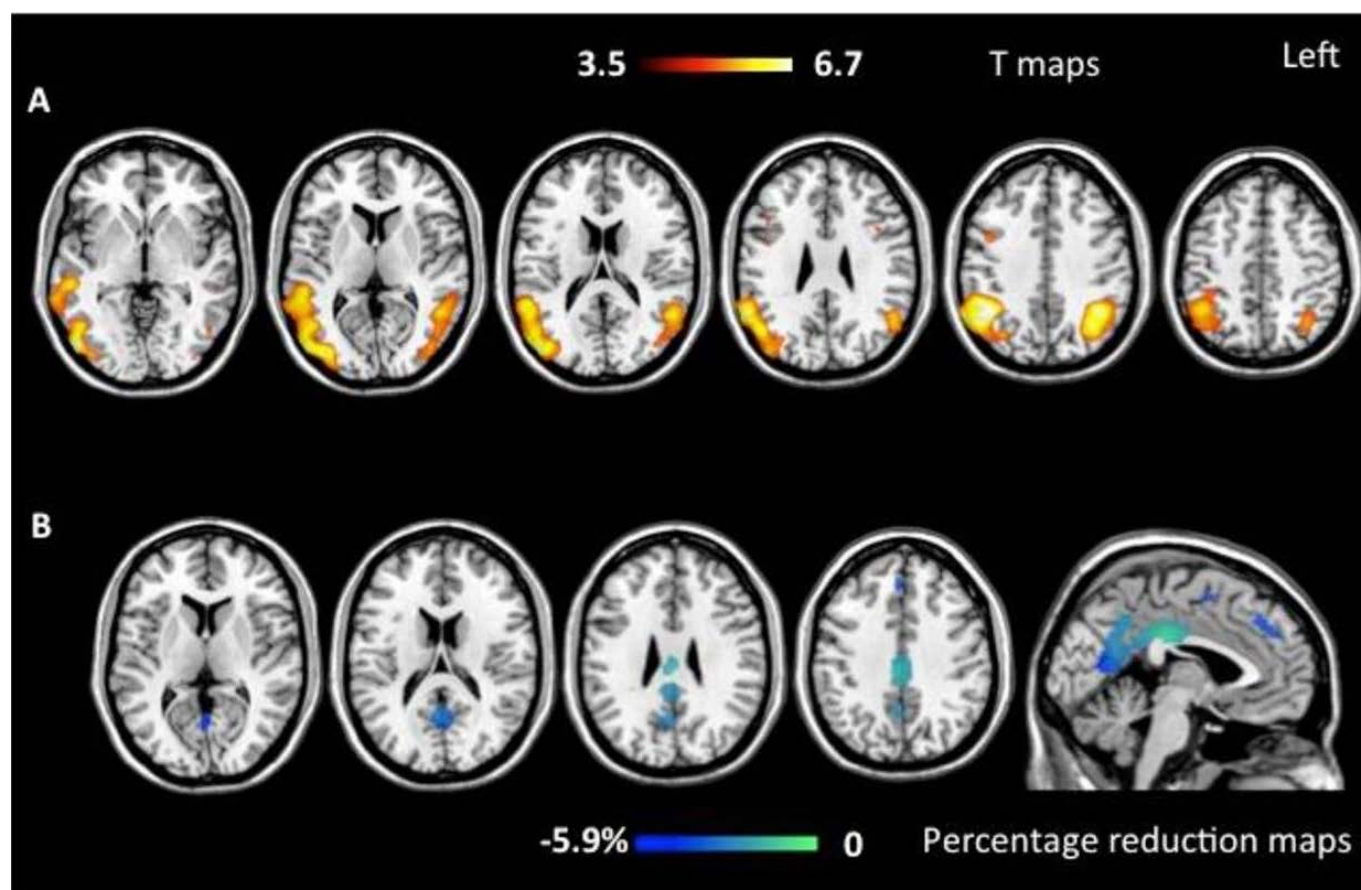
3) Examens paracliniques

a. IRM

Le protocole d'imagerie dans le cadre d'une exploration d'une EOAD est identique à celui d'une maladie d'Alzheimer du sujet âgé.

L'atrophie cérébrale liée à une EOAD se distingue cependant par une atteinte temporelle interne moindre et plus tardive (28,59,60) contrastant avec une atteinte plus marquée et plus étendue du cortex temporo-pariétal, cingulaire et pariétal postérieurs (61–63).

Le développement de l'atrophie dans l'EOAD suivrait plutôt un pattern postéro-antérieur, alors qu'il est plutôt antéro-postérieur dans la LOAD avec une atteinte initiale des régions temporales internes, s'étendant secondairement aux autres régions sus-citées (64).



Sites d'atrophie préférentiels dans l'EOAD, à l'inclusion (rangée du haut) et à un an de suivi (rangée du bas). Source : Migliaccio & Al, J Alzheimers Dis, 2015 [62].

En outre, l'atrophie cérébrale dans l'EOAD semble prédominer dans certaines régions spécifiques en fonction du sous-type de présentation clinique, avec notamment une atrophie corticale postérieure plus marquée chez les patients présentant une forme visuo-spatiale, une atrophie temporale supérieure chez les patients présentant une forme logopénique ou encore une atrophie préfrontale dans les formes dyséxécutives (65–67).

b. TEP

Les données de la TEP-FDG dans la MA à début précoce sont concordantes avec les anomalies de la trophicité cérébrale objectivées en IRM, puisque la TEP-FDG met en évidence des zones d'hypométabolisme glucidique plus marquées et plus étendues du néocortex temporopariétal, cingulaire postérieur et des précunéus, à l'instar du pattern d'atrophie décrit en IRM structurale (68,69).

D. Rôles et quantification du fer cérébral

1) Homéostasie du fer cérébral

a. Rôle du fer à l'échelle cellulaire

La majorité du fer absorbé au niveau duodénal est utilisé dans la production de l'hémoglobine (environ 66%) et de la myoglobine (environ 15%).

Il est principalement stocké dans un pool hépatique et au sein des macrophages réticulo-endothéliaux, extrait de ce pool de stockage par la ferroportine en cas de besoin, puis oxydé par la céruléoplasmine afin de se lier à la transferrine, cette dernière protéine étant dédiée au transport du fer au sein du compartiment sanguin.

Le fer intracellulaire est lié à la ferritine, protéine de stockage renfermant l'immense majorité du fer disponible (environ 99%) alors que les ions ferreux non-liés ne représentent qu'environ 1% de la quantité de fer utilisable.

Certaines affections sont à l'origine d'une diminution du fer systémique (comme la carence martiale) ou à l'inverse d'un défaut de clairance et par conséquent une accumulation pathologique au sein de multiples organes (comme l'hémochromatose).

Le fer est impliqué dans de multiples cascades biologiques physiologiques au sein du système nerveux central, telles que la production d'ATP, la synthèse de l'ADN, le transport de l'oxygène, la synthèse de la myéline ou encore la régulation de neurotransmetteurs (70).

Il est présent au niveau cellulaire sous la forme d'ions ferreux (Fe^{2+}) ou ferriques (Fe^{3+}) en fonction de sa configuration électronique, elle-même susceptible d'être modifiée par les réactions cellulaires dans lesquelles le fer intervient (notamment par la céruléoplasmine, permettant l'oxydation du Fe^{2+} en Fe^{3+} , donc son transport par la transferrine ou son stockage par la ferritine).

À l'échelle neuronale, le fer est présent en équilibre entre un pool de stockage liés à des protéines et un pool libre intracellulaire.

Les protéines principales impliquées dans le transport du fer intra et intercellulaires sont, entre autres :

- La transferrine, synthétisée au sein du SNC par les plexus choroïdes et les oligodendrocytes, puis excrétée par les plexus choroïdes (71).
- Les récepteurs TRF1 (Transferrin Receptor), permettant le passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et l'extraction du fer lié à la transferrine au sein du pool sanguin.
- Les protéines DMT-1 (Divalent Metal Ion Transporter 1), véhiculant le fer entre l'endosome et le cytoplasme intra-cellulaire.
- La ferroportine (Fpn), impliquée dans l'export extra-cellulaire d'ions ferreux.
- La ferritine, protéine de stockage intra-cellulaire principale, ayant par ailleurs une activité ferroxidase sur sa chaîne lourde, permettant également l'oxydation d'ions Fe^{2+} en ions Fe^{3+} .

Des protéines cytosoliques sensibles au taux de fer ionique libre intracellulaire interviennent également dans la régulation du fer : IRP1, IRP2 (Iron Regulatory Proteins) et les IRE (Iron Regulatory Elements) (72).

La neuromélanine (présente au sein des neurones pigmentés comme dans la substance noire ou les locus coeruleus, régions clés impliquées dans la maladie de Parkinson) est également une molécule capable de capter de multiples ions métalliques et notamment le fer. Elle serait la plus efficace pour piéger le fer de façon pérenne.

Les cellules neuronales les plus chargées en fer sont les oligodendrocytes, en raison de l'importance du fer quant à la synthèse de la myéline.

Les astrocytes sont aussi des cellules riches en fer, à moindre degré que les oligodendrocytes, vraisemblablement en raison de leur rôle d'interface (et donc de cellule de transit) entre la BHE, les oligodendrocytes et les neurones.

Il est également présent dans la microglie et les neurones à des taux moins importants, son rôle au sein de ces éléments cellulaires étant cependant moins élucidé.

b. Surcharge en fer, stress oxydatif et ferroptose

Le vieillissement physiologique s'accompagne d'une surcharge en fer sélective au sein de régions cérébrales telles que la substance noire et les noyaux gris centraux (73) par augmentation des taux de ferritine et de neuromélanine (74,75).

L'augmentation de la perméabilité de la BHE, une redistribution du fer au sein du SNC, des perturbations de l'homéostasie du fer ou encore un état pro-inflammatoire acquis sont suspectés de faire partie des processus responsables d'une surcharge encéphalique en fer liée au vieillissement et de l'hétérogénéité de sa répartition (70).

Lorsque les mécanismes de stockage ou de transport du fer sont dépassés, en raison de processus pathologiques ajoutés au phénomène de vieillissement cérébral physiologique, un excès de fer libre intracellulaire peut être à l'origine d'un stress oxydatif et de la production de radicaux libres toxiques (souvent hydroxylés) entraînant des dégâts cellulaires irréversibles puis la mort de la cellule.

Ce mécanisme a été introduit en 2012 (76) comme une nouvelle voie de mort cellulaire dénommée ferroptose (77), se caractérisant par une diminution des phospholipides insaturés de la membrane plasmique et par une accumulation de radicaux libres lipidiques, secondaires à une surcharge en fer intracellulaire.

Ce concept s'inscrit dans la continuité d'une équation chimique connue appelée réaction de Fenton (proposée en 1934 par Haber et Weiss). La réaction de Fenton correspond à une réaction d'oxydation par décomposition du peroxyde d'hydrogène en présence d'ions métalliques (notamment l'ion ferreux Fe^{2+}), générant des espèces radicalaires, plus particulièrement l'hydroxyle HO° (le plus puissant oxydant naturel après le Fluor 18) selon la formule suivante :



La ferroptose se distingue morphologiquement et biologiquement de l'apoptose, de la nécrose et de l'autophagie, d'autres voies de mort cellulaires.

De nombreux composants cellulaires sont suspectés de déclencher une ferroptose cellulaire ; certains ont même été découverts avant l'apparition du concept de ferroptose, tels que l'erastine (impliquée dans le métabolisme du glutamate et de la cystine) (78).

c. Applications dans la maladie d'Alzheimer

De multiples recherches ont mis en évidence des troubles de l'homéostasie du fer dans les pathologies neurodégénératives, dont la maladie d'Alzheimer.

La dyshoméostasie du fer dans la MA jouerait un rôle important dans la genèse pathologique des dépôts b-amyloïdes et de protéines Tau hyperphosphorylées (79).

Des taux élevés de fer ont d'ailleurs été mis en évidence au sein des plaques amyloïdes (80) et des enchevêtrements neurofibrillaires (81).

L'accumulation excessive d'ions métalliques au sein des plaques amyloïdes ou des enchevêtrements neurofibrillaires pourrait par conséquent être à l'origine d'une privation relative de ces ions au sein de régions cérébrales épargnées par les dépôts, générant des dysfonctionnements neuronaux à distance des sites préférentiels de dépôt protéique (82).

La tauopathie présente dans les enchevêtrements neurofibrillaires est par ailleurs associée à l'activation de l'HO-1 (Haem Oxydase 1), un antioxydant intervenant dans le catabolisme des dérivés de l'hème relargués par les mitochondries endommagées. Sa réaction chimique, initiale-

ment dédiée à contrer des mécanismes oxydatifs par la production d'antioxydants comme la bilirubine (83), implique néanmoins la production d'ions Fe^{2+} qui pourraient être à l'origine d'une élévation du taux de radicaux libres hydroxylés par réaction de Fenton.

La surcharge en fer aurait également un effet direct sur la modulation du clivage de l'APP, entraînant une dérégulation entre les voies de dégradation non-amyloïdogènes habituellement majoritaires (par les α et γ sécrétases) au profit de voies de dégradation amyloïdogènes (impliquant les β et γ sécrétases).

L'équilibre de clivage entre les α et β sécrétases est régulé par la furine, elle-même régulée par la quantité de fer intra-cellulaire (84).

- Une surcharge en fer induit une diminution de la transcription de la furine à l'origine d'une augmentation relative de l'activité des β -sécrétases et donc de la genèse de peptides β -amyloïdes.
- Une diminution de la quantité de fer intra-cellulaire entraîne au contraire une augmentation de l'activité de la furine, dirigeant le clivage de l'APP vers la voie non-amyloïdogène par l'intermédiaire des α -sécrétases (85,86).

La toxicité des peptides β -amyloïdes serait en outre amplifiée par un environnement riche en fer.

La quantité de fer intra-cellulaire induirait par ailleurs un dysfonctionnement des protéines régulatrices du fer (IRP et IRE), aboutissant à une augmentation de la transcription de l'APP, celle-ci devenant encore plus disponible pour emprunter des voies pathogènes pro-amyloïdes (87).

Des modèles *in vitro* et animaux ont démontré que les peptides bêta-amyloïdes et les protéines Tau hyperphosphorylées pouvaient être la cause d'une augmentation de l'export neuronal du fer, induisant une surcharge intra-cellulaire (88,89).

Par ailleurs, la présence de l'allèle $\epsilon 4$, le facteur de risque génétique principal dans le développement d'une MA (notamment à début précoce) est associé à une augmentation du taux de ferritine dans le liquide cérébro-spinal.

La surcharge en fer est ainsi impliquée dans de multiples voies de mort neuronale : soit par intervention directe (comme dans la ferroptose), soit en agissant comme un catalyseur dans des cascades cellulaires aboutissant à la mort neuronale.

d. Applications dans la maladie d'Alzheimer à début précoce

L'EOAD présente les mêmes caractéristiques anatomopathologiques que la LOAD en dépit d'une répartition différente et d'une sévérité plus marquée.

L'hypothèse d'une surcharge en fer plus importante et plus précoce dans l'EOAD apparaît donc légitime, mais les études s'intéressant à la ferropathie liée à l'EOAD sont rares.

2) Quantification du fer en IRM (90)

a. Principes généraux

La quantification du fer en IRM repose sur les propriétés paramagnétiques des ions Fe^{2+} et Fe^{3+} . En effet, les composés paramagnétiques et diamagnétiques induisent une perturbation locale mesurable du champ magnétique qui leur est appliqué :

- Les composés paramagnétiques tels que le Fer, le Gadolinium, les nanoparticules d'oxyde de fer (SPIO), la myéline ou encore la désoxyhémoglobine, créent une aimantation alignée avec le champ magnétique appliqué.
- Les composés diamagnétiques comme le Calcium, induisent une aimantation opposée au champ magnétique appliqué.

Ces propriétés se traduisent en IRM par un artéfact de susceptibilité magnétique sur les séquences T2 en écho de gradient (T2-EG).

Cet artéfact peut être une gêne à l'interprétation par perte de signal au sein de certaines régions, en particulier à l'interface entre des tissus aux susceptibilités magnétiques différentes (par exemple les cavités sinusiennes ou les rochers) ou en présence de matériel métallique (matériel dentaire).

Ce sont justement ces hétérogénéités de champ (à l'origine d'un signal appelé T2*) qui permettent de quantifier (de façon relative ou semi-quantitative) certains composés tels que le fer, par application de temps d'écho (TE) croissants à une même séquence T2-EG.

On définit ainsi la susceptibilité magnétique d'un élément comme χ_m , une grandeur adimensionnelle représentant la faculté de l'élément à s'aimanter sous un champ magnétique.

*b. Relaxométrie R2**

La relaxation correspond au retour à l'équilibre de l'aimantation d'une structure étudiée, après excitation par un champ magnétique. Cette relaxation se traduit par une restitution d'énergie en émettant des radiofréquences, à l'origine du signal en IRM (par une transformée de Fourier inversée).

La quantification par relaxométrie $T2^*$ ($R2^* = 1 / T2^*$) repose sur une séquence T2-EG (en 2D ou en 3D) appliquée à des temps d'écho croissants, induisant une décroissance exponentielle de l'aimantation transversale et par conséquent une diminution exponentielle du signal $T2^*$.

La vitesse de cette chute de signal est proportionnellement reliée à la concentration en composés paramagnétiques (et diamagnétiques) et permet donc une quantification indirecte de la concentration en fer.

c. QSM (Quantitative Susceptibility Mapping)

Le QSM est une technique de quantification relative, basée sur l'acquisition de cartographies de magnitude et de phase, nécessitant des logiciels de post-traitement adaptés et l'intervention d'un ingénieur.

Elle est plus sensible que la relaxométrie $R2^*$, présente un meilleur contraste anatomique et permet la différenciation entre Fer et Calcium (par une contribution plus importante des composés paramagnétiques).

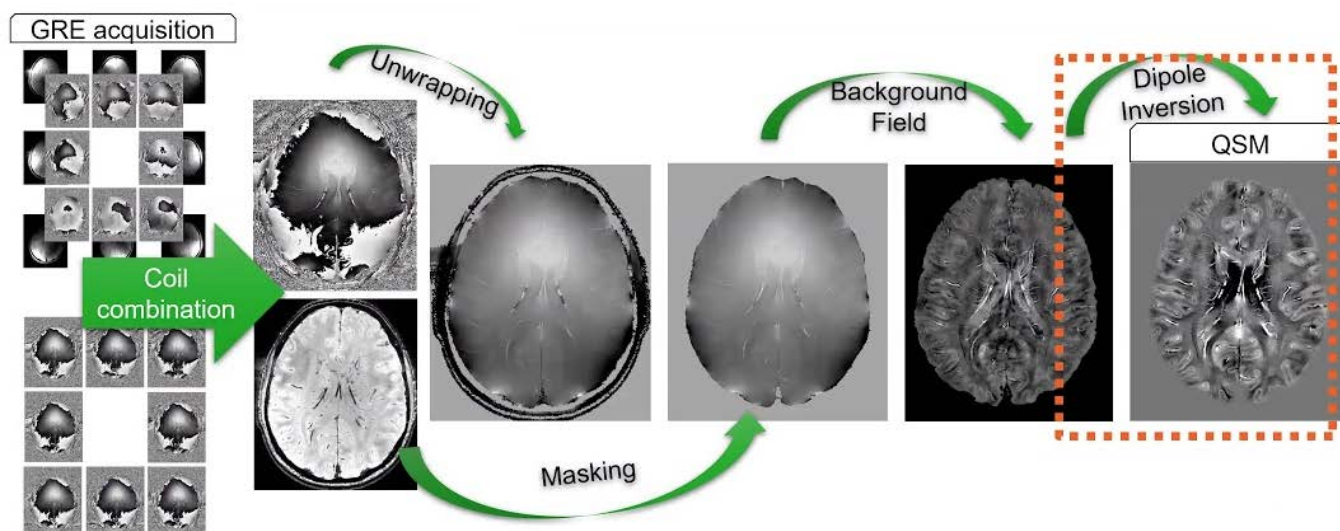
L'acquisition d'une cartographie de phase nécessite une séquence T2-EG tridimensionnelle et permet d'approcher la fréquence de Larmor d'un proton (dénommé ω) situé au sein d'un champ magnétique local, dénommé $B(r)$.

$B(r)$ est composé du champ magnétique B_0 et des variations locales de ce champ (ΔB_z) induites par les propriétés ferromagnétiques sus-citées.

Cette acquisition est obtenue grâce à une carte de phase réelle et une carte de phase imaginaire. Elle est soumise à des artéfacts de repliement et nécessite un dépliement (unwrapping).

Ensuite, les contributions externes impliquées dans les variations locales du champ magnétique sont soustraites, notamment par des techniques PDF (Projection onto Dipole Field) (91) ou de valeur médiane sphérique (SHARP : Sophisticated Harmonic Artifact for Phase Data) (92).

L'image de phase corrigée est enfin couplée à l'image de magnitude par un algorithme, générant une cartographie QSM, secondairement normalisée par la définition d'une région d'intérêt (comme la substance blanche) qui servira de référence pour quantification du fer.



Thank you for slides and material: Simon Robinson, Ashley Stewart, Markus Barth, Francesco Cognolato

Stephen Bollmann, ISMRM Educational Session 2021
<https://www.youtube.com/watch?v=vi5Z0dkh6WU>

3) Applications dans la MA

a. LOAD

La quantification par QSM de la surcharge en fer de la substance grise sous-corticale a fait l'objet de multiples études dans la maladie d'Alzheimer (93–97).

D'autres applications du QSM sont à l'étude dans la MA en utilisant des IRM à haut champ, notamment pour tenter de quantifier la surcharge amyloïde in et ex-vivo (94) (98) ou pour estimer

la sévérité de la tauopathie chez des modèles animaux via la quantification de la myéline en QSM (99).

b. EOAD

Pour mémoire, l'EOAD se caractérise par des dépôts amyloïdes et une tauopathie plus sévères, plus rapides et de topographie différente de la LOAD (avec un pattern d'atrophie variable en fonction du sous-type de présentation clinique).

La quantification de la surcharge en fer de la substance grise sous-corticale, en fonction du sous-type clinique de présentation en population EOAD n'a à notre connaissance, pas fait l'objet d'étude à ce jour, motivant ce travail de thèse.

II. MATERIEL ET METHODES

A. Considérations éthiques

Cette étude a été approuvée par un Comité de Protection des Personnes (CPP Nord-Ouest I).

Tous les participants ont fourni un consentement éclairé écrit.

B. Population étudiée

1) Cohorte COMAJ

La population étudiée est issue de la branche lilloise de la cohorte multicentrique COMAJ (Cohorte Malades Alzheimer Jeunes) débutée en 2009 dans les villes de Lille, Paris et Rouen.

Cette cohorte inclut des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer à début précoce et présentant des troubles cognitifs ayant débuté avant l'âge de 60 ans inclus.

La sous-population lilloise COMAJ a été incluse et analysée par le Centre Mémoire (Clinique neurologique, centre de ressources et de recherche) du CHR de Lille, centre de référence dans les troubles cognitifs et notamment du sujet jeune.

2) Critères d'inclusion

Les participants retenus pour cette étude devaient remplir les trois critères suivants :

- a. Les critères NIA-AA d'une « maladie d'Alzheimer probable avec preuve intermédiaire d'un processus physiopathologique lié à une MA » (17) et les critères IWG2 (21) étaient remplis.
- b. Les participants avaient un âge égal ou inférieur à 60 ans au diagnostic initial.
- c. Les marqueurs biologiques du liquide cérébro-spinal étaient modifiés selon au moins un des profils suivants :
 - Taux d'A β 42 inférieur à 700 pg/mL.

- Taux de protéines Tau total supérieur à 400 pg/mL.
- Taux de protéines Tau phosphorylées supérieur à 60 pg/mL.

3) Évaluation initiale

Le bilan à l'inclusion comportait :

- Une anamnèse individuelle et familiale exhaustive, afin d'exclure les patients présentant une mutation génétique (gènes PSEN1, PSEN2, APP) ou ayant un apparenté au 1^{er} degré atteint d'une MA à début précoce.
- Un bilan neurologique et neuropsychologique.
- Un génotypage de l'allèle APOE.
- Un bilan d'imagerie par IRM 3 Teslas et TEP-TDM.
- Une étude des marqueurs du LCS.

Le diagnostic final d'EOAD était posé par un groupe de neurologues experts à l'issue de ce bilan.

Les participants ont ensuite bénéficié d'une IRM et d'un bilan neuropsychologique annuels selon le même protocole.

4) Évaluation neuropsychologique

Tous les patients ont bénéficié des tests suivants :

- Mini Mental State Examination (MMSE : **Annexe 4**)
- Clinical Dementia Rating Scale (**Annexe 5**) (100)

Si le résultat du test MMSE était supérieur à 10 / 30 et permettait un bilan plus approfondi, une batterie de tests complémentaires plus spécifique était réalisée en étudiant 4 domaines cognitifs majeurs :

- La mémoire épisodique par le Visual Association Test (VAT) (101,102).
- Le langage par le test de Dénomination Orale d'images (DO80) utilisant 80 images (103).
- Les fonctions visuo-spatiales par le Visual – Motor Integration Test de Beery – Buktenica (Beery VMI Test) (104).
- Les fonctions exécutives par la fluence verbale lexicale (la lettre P) (105).

Une analyse rétrospective multidisciplinaire était réalisée pour chaque patient afin de préciser le sous-type clinique, amnésique ou non amnésique, en se basant sur :

- La plainte cognitive initiale rapportée lors du premier contact médical.
- Les résultats du bilan neuropsychologiques.

C. Imagerie

1) Protocole

Tous les examens d'imagerie par IRM ont été réalisés sur une IRM 3 Teslas (Philips Achieva, Philips Healthcare) dédiée à la recherche (CHRU de Lille, Hôpital Roger Salengro).

Une antenne de surface dédiée à l'étude encéphalique (antenne à réseau phasé par huit canaux) et l'antenne corps entier intrinsèque à l'IRM étaient utilisées.

Deux séquences étaient nécessaires à notre étude, la deuxième ayant été incluse en 2016 au protocole standard de la cohorte COMAJ :

- 3DT1 (Séquence volumique tridimensionnelle pondérée en T1)
- 3DGRE multi-échocs (Séquence volumique en écho de gradient multi-échocs).

Les paramètres d'acquisition sont les suivants :

SEQUENCE	3D T1	3D GRE
<i>Acquisition</i>	Sagittale	Axiale
<i>Nombre de coupes</i>	160	80
<i>Champ de vue (FOV)</i>	256 x 256 x 160 mm	256 x 256 x 160 mm
<i>Matrice</i>	256 x 256 x 160	256 x 256 x 80
<i>Taille du voxel</i>	1 x 1 x 1 mm	1 x 1 x 2 mm
<i>Temps de relaxation (TR)</i>	9,9 ms	54 ms
<i>Temps d'écho (TE)</i>	4,6 ms	4, 9, 19, 24, 29, 39 ms
<i>Angle de bascule</i>	8°	15°

2) Analyse

a. Segmentation du 3DT1

Le logiciel volBrain (106) a été utilisé pour effectuer des segmentations et des volumétries automatiques du volume intracrânien total, du volume encéphalique, du volume néocortical et des régions d'intérêt (ROI) suivantes :

- Le noyau caudé
- Le putamen
- Le globus pallidus
- Le thalamus
- L'hippocampe
- L'amygdale
- Le noyau accumbens

Ces régions d'intérêt incluent des noyaux gris centraux (noyau caudé, globus pallidus, putamen et thalamus) et des structures du circuit limbique (hippocampe, amygdale et noyau accumbens).

Les résultats automatisés ont été vérifiés et éventuellement corrigés par un neuroradiologue certifié (Dr Grégory KUHCINSKI, 8 ans d'expérience) en aveugle des données cliniques.

Tous les volumes sont exprimés en pourcentage du volume intracrânien total.

Afin de mettre en évidence un pattern d'atrophie cérébrale, le rapport du volume hippocampique sur le volume néocortical total (HV / CTV) a été calculé, ce dernier ayant été décrit comme associé aux performances cognitives et à leur altération (107) mais aussi comme discriminant pour les différents sous-types cliniques (108) :

- Un rapport VH / CTV bas était associé à un profil limbique prédominant avec une atrophie plus marquée des régions hippocampiques comparativement au cortex.
- Un rapport VH / CTV élevé était associé à une épargne relative des régions hippocampiques comparativement au cortex.

b. Analyse du QSM

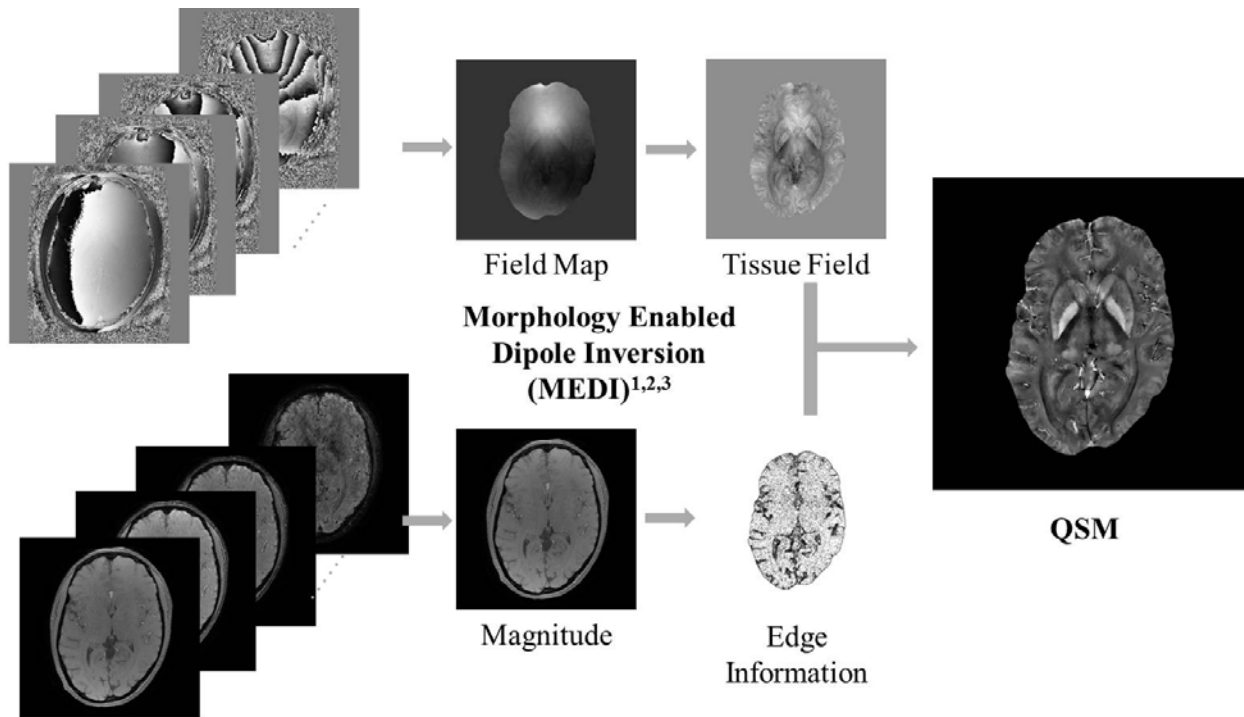
Les cartographies QSM ont été automatiquement générées des séquences 3D GRE multi-échos en utilisant la MEDI toolbox (109,110).

Les masques binaires cérébraux ont été extraits de la séquence 3DT1 par les segmentations fournies par volBrain et confrontées aux images de magnitude par la fonction FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool) de la librairie de logiciels FSL (v6.0.1 fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl).

Les images de phase ont été dépliées en utilisant une méthode d'opérateur laplacien.

Les contributions externes au champ magnétique ont été soustraites en utilisant une méthode PDF et de valeur sphérique médiane.

Les cartographies QSM étaient ensuite calculées à partir des images de phase corrigées en utilisant l'algorithme MEDI (Morphological-Enabled Dipole Inversion) avec un paramètre de régularisation à 1000.



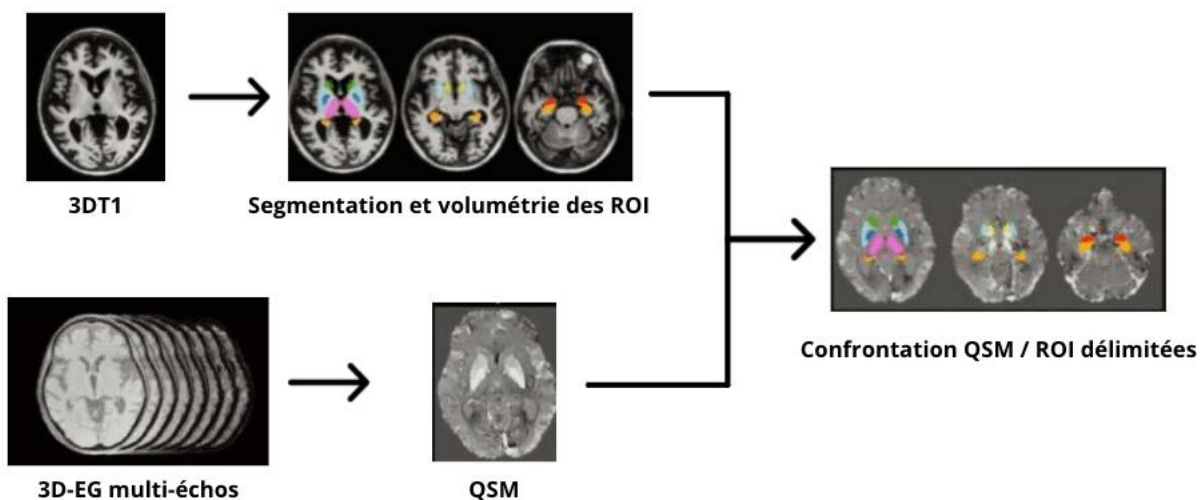
1. de Rochefort et al, MRM 2010;63(1):194-206; 2. Liu et al, Neuroimage 2012;59(3):2560-8; 3. Liu et al, MRM 2013;69(2):467-76

Cornwell MRI Research Lab (pre.weill.cornell.edu/mri/pages/qsm.html)

Les cartes de susceptibilité magnétique ont finalement été normalisées en plaçant un ROI de référence dans la substance blanche profonde frontale (111).

L'analyse des cartes QSM a ensuite été réalisée selon deux approches :

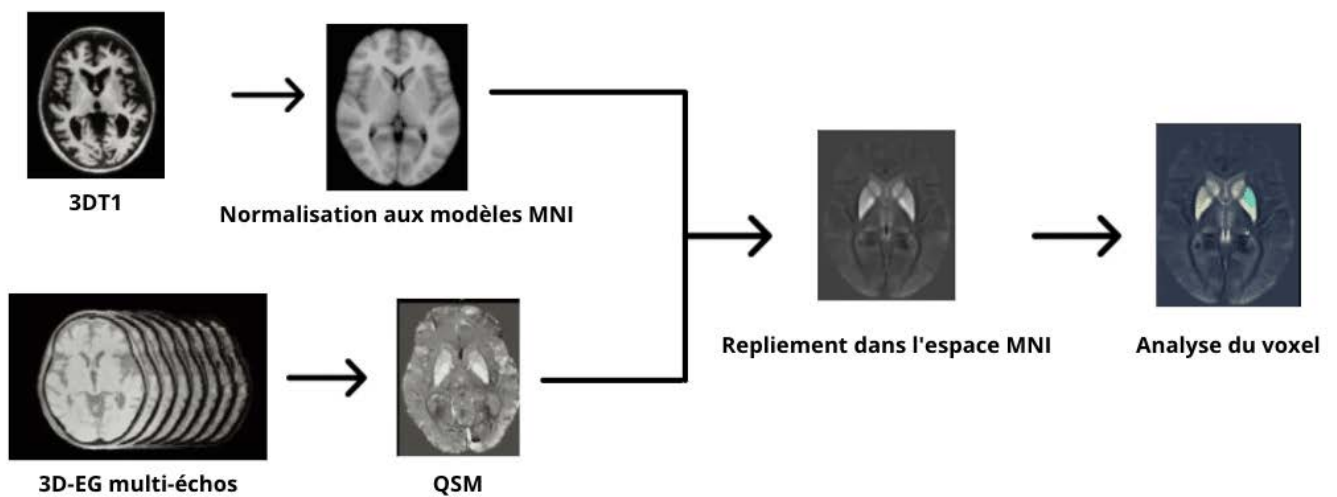
- Par l'utilisation de ROI sur les images natives du patient, par confrontation des images issues du 3DT1 et du 3DGRE multi-échos (via la fonction FLIRT de FSL) puis application de leur transformation aux masques binaires sous-corticaux.



Analyse à l'échelle des régions d'intérêt (Images : G. KUCHCINSKI)

- A l'échelle du voxel, en extrayant la boîte crânienne de chaque image issue du 3DT1 (en utilisation la fonction BET de FSL) puis en normalisant ces images aux modèles MNI (Montreal National Institute) par un enregistrement non linéaire (grâce à l'outil antsRegistration du software ANTS : (88)).

Les matrices de transformations étaient ensuite appliquées aux images de magnitude et aux cartographies de susceptibilité magnétique. Les atlas de connectivité thalamique (112) et striatale (113) ont été utilisés pour analyser la topographie des dépôts au sein même des ROI sus-citées.



Analyse à l'échelle du voxel (Images : G. KUHCINSKI)

c. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées par les logiciels SPSS (Version 26, IBM corp, Armonk, NY, USA) et MATLAB (MATLAB 2014a, the MathWorks, Natick, MA, USA).

i. Analyse par région d'intérêt

Elles ont tout d'abord été réalisées à l'échelle des ROIs en utilisant une équation d'estimation généralisée, afin d'étudier la corrélation entre le QSM et l'atrophie corticale.

Le rapport HV / CTV a été défini comme variable dépendante et la susceptibilité magnétique comme variable indépendante, les covariables étant l'âge, le sexe et les performances cognitives (score au MMSE).

Ensuite, la corrélation entre le QSM et le profil neuropsychologique a été étudiée avec l'âge, le sexe, le score au test MMSE et l'addition du rapport HV / CTV comme covariables pour cette corrélation.

Enfin, nous avons étudié la corrélation entre le QSM, le génotype APOEε4 et les facteurs de risque cardio-vasculaires, les covariables étant l'âge, le sexe et le score MMSE.

Pour l'ensemble de ces analyses, les mesures répétées lors du bilan annuel de suivi étaient considérées.

Les résultats significatifs sont caractérisés par une valeur de p corrigée inférieure à 0,05.

ii. Analyse à l'échelle du voxel

Des analyses statistiques similaires ont été effectuées à l'échelle du voxel afin d'explorer l'hétérogénéité au sein d'une ROI, avec pour même optique d'étudier la corrélation entre le QSM et :

- Le rapport HV / CTV avec l'âge, le sexe et le MMSE comme covariables.
- Les tests neuropsychologiques avec l'âge, le sexe, le rapport HV / CTV et le MMSE comme covariables.
- Le statut APOEε4 et les facteurs de risque cardiovasculaire avec l'âge, le sexe et le MMSE comme covariables.

Un masque de substance grise sous-corticale a été appliqué aux cartes QSM avant d'être repliées dans l'espace MNI en utilisant le pack Permutation Analysis of Linear Models (114).

Des statistiques d'amélioration des clusters sans seuil (TFCE pour « threshold-free cluster enhancement, combinant l'étendue spatiale des signaux) ont été calculées (115).

Cette méthode statistique permet de s'affranchir de la détermination arbitraire d'un seuil de clustering, habituellement nécessaire lors de l'application de la théorie d'un champ aléatoire Gaussien.

Une correction du taux d'erreur famille a enfin été appliquée pour de multiples comparaisons. Les clusters significatifs ont été rapportés pour des valeurs de p corrigées inférieures à 0,05.

III. RESULTATS

A. Population et QSM des régions d'intérêt

Soixante-huit patients EOAD ont été inclus, sous condition d'avoir au moins une IRM (avec une séquence 3D GRE multi-échos) et un bilan neuropsychologique concomitant, entre 2016 et 2019.

Les caractéristiques de la population sont reportées dans le **Tableau 1**.

Le flow-chart incluant les patients exclus est reporté en **Figure 1**.

Les valeurs moyennes du QSM dans les régions d'intérêt sont reportées dans le **Tableau 2**.

B. Association entre pattern d'atrophie cérébrale et QSM

1) Analyse à l'échelle des ROIs

Les analyses à l'échelle des régions d'intérêt ont montré une association significative entre QSM et pattern d'atrophie cérébrale, indépendamment de l'âge, du sexe et du score MMSE.

Les résultats par région d'intérêt sont reportés dans le **Tableau 3** :

- Un rapport HV / CTV bas (associé à une atteinte limbique préférentielle) est associé à des valeurs plus élevées de QSM au sein des structures limbiques, notamment les hippocampes (droit et gauche) et l'amygdale gauche.
- Un rapport HV / CT élevé (associé à une épargne hippocampique relative) est à l'inverse associé à des valeurs plus élevées de QSM au sein du noyau caudé gauche et du putamen droit.

2) Analyse à l'échelle du voxel

Les analyses à l'échelle du voxel ont en effet confirmé des hétérogénéités de répartition du fer dans les régions d'intérêt.

Celles-ci sont illustrées en **Figure 2**.

Un rapport HV / CTV élevé était associé à des valeurs de QSM élevées dans des clusters situés dans des segments du striatum impliqués dans des réseaux neuronaux reliés avec :

- Le cortex préfrontal (segments antérieurs du noyau caudé gauche et du putamen droit).
- Le cortex pariétal postérieur (segments postérieurs des putamens droit et gauche ; segment supérieur des pulvinaux droit et gauche).

C. Association entre performances cognitives et QSM

1) Analyse à l'échelle des ROIs

Les données statistiques des associations entre QSM et performances neuropsychologiques sont reportées dans le **Tableau 4**.

Des associations statistiques significatives ont été mises en évidence entre des valeurs de QSM élevées au sein des ROI et des performances cognitives altérées lors du bilan neuropsychologique :

- Des valeurs de QSM plus élevées dans le thalamus gauche et les globus pallidus sont associées à un score bas au test du langage (DO 80).
- Des valeurs de QSM plus élevées dans les thalami et les globus pallidus sont associés à un score bas au test des fonctions visuo-spatiales (Beery VMI Score).

L'addition du rapport HV / CTV comme covariable n'a pas modifié les associations statistiques pour les fonctions visuo-spatiales mais a en revanche exclu le thalamus droit et les globus pallidus des résultats significatifs pour le langage, le thalamus gauche étant la seule ROI restante significativement associée à des valeurs plus élevées de QSM.

Les résultats de l'analyse indépendante du rapport HV / CTV sont reportés en **Tableau 5**.

2) Analyse à l'échelle du voxel

Une altération des fonctions langagières et visuo-spatiales était également significativement associée à des valeurs de QSM plus élevées dans des clusters thalamiques et des putamens :

- Des clusters thalamiques droits et des putamens (reliés au cortex pariétal postérieur) sont associés à des performances basses au test des fonctions visuo-spatiales (Beery VMI Score)
- Des clusters thalamiques gauches (reliés au cortex préfrontal) et des putamens (reliés au cortex pariétal postérieur) sont associés à des performances basses au test langagier (DO 80).

La répartition de ces clusters est illustrée en **Figure 3**.

D. Association entre génotype APOE ϵ 4 et QSM

Dans cette étude, aucune association statistique n'a été mise en évidence entre le génotype APOE ϵ 4 et les valeurs de QSM au sein des régions d'intérêt.

Les résultats de cette analyse sont reportés en **Tableau 6**.

IV. DISCUSSION

Dans cette population de 68 sujets EOAD, nous avons mis en évidence :

- Une corrélation entre le pattern d'atrophie cérébrale et la répartition du fer dans des régions d'intérêt limbiques et des noyaux gris centraux.
- Une association entre la surcharge en fer et les performances cognitives, indépendamment de l'atrophie cérébrale.
- L'absence de corrélation statistiquement significative entre le génotype APOEε4 et la répartition du fer.

A. Limites de l'étude

Cette étude présente quelques limites, notamment concernant :

- La taille de la population étudiée, la maladie d'Alzheimer à début précoce étant une maladie relativement rare.
- L'absence de sujets témoins (LOAD ou sujets sains).
- La résolution spatiale limitée du protocole IRM (1 x 1 x 2 mm pour la séquence 3D GRE) afin de réduire le temps nécessaire à l'acquisition des images et par conséquent les artefacts de mouvement (parfois inévitables dans une population atteinte de troubles neurocognitifs sévères). L'étude de la répartition corticale du fer nécessite des protocoles avec une meilleure résolution spatiale.
- La population étudiée, par définition atteinte de troubles neurologiques et cognitifs plus ou moins avancés, à l'origine d'une adhésion variable au protocole de suivi et des données manquantes lors des tests neuropsychologiques en fonction de la compliance du sujet.

B. Répartition du fer dans la MA

Cette étude est la première à notre connaissance à étudier la répartition du fer et son association à des caractéristiques morphologiques cérébrales et cognitives (réparties en fonction d'un profil cognitif prédominant) dans la maladie d'Alzheimer à début précoce.

Ce travail s'inclut dans une démarche scientifique établie, puisque comme cité en introduction (insérer numérotation table matières), de nombreuses études se sont penchées sur les anomalies de répartition du fer dans la maladie d'Alzheimer.

En effet, des taux élevés d'oxyde de fer et de particules de ferritine ont été mis en évidence dans le gyrus temporal supérieur ou le lobe frontal lors d'autopsies cérébrales de patients LOAD (116) en utilisant des techniques d'absorption de rayonnement synchrotron (117) ou par utilisation de magnétomètres SQUID (Superconducting Quantum Interference Device) (118).

Les premières données suggérant une surcharge en fer des noyaux gris centraux (noyau caudé et globus pallidus) dans la maladie d'Alzheimer in vivo datent de 1994 (119) par utilisation de techniques de quantification par relaxométrie $R2^*$.

Ces techniques de relaxométrie ont fait l'objet d'études ultérieures (120,121) sans mettre en exergue de dépôts ferreux significatifs au sein des structures classiquement touchées dans la MA, telles que le cortex entorhinal ou les régions temporales interne de façon plus globale.

Les résultats d'études plus récentes, par utilisation d'IRM à haut champ (122–124) ou du QSM (125) corroborent les mêmes anomalies précédemment objectivées au sein des noyaux gris centraux, mais peinent encore à identifier des anomalies de la répartition du fer de façon constante au sein des structures limbiques telles que l'hippocampe, l'amygdale ou le noyau accumbens.

En ce sens, certains auteurs ont mis en doute la spécificité des anomalies de la répartition du fer dans la MA, puisque des anomalies similaires ont été soulignées chez des patients atteints de démence vasculaire (95).

La surcharge en fer est ainsi encore considérée pour certains comme un processus annexe à la dégénérescence neuronale indépendamment de sa cause, une surcharge en fer étant mise en évidence dans de nombreuses pathologies aiguës ou chroniques induisant une perte neuronale. L'analyse du QSM en fonction de différents sous-types cliniques de la MA apparaît donc intéressante afin de mieux appréhender les intrications entre les processus physiopathologiques induisant une dégénérescence neuronale, et la surcharge en fer cérébrale.

C. Association entre QSM et pattern d'atrophie cérébrale

Dans cette population de sujets EOAD, nous avons confirmé l'hypothèse que le pattern d'atrophie cérébrale était lié à la répartition du fer dans les noyaux gris centraux et les structures du circuit limbique.

En effet, une surcharge en fer plus marquée des structures limbiques a été mise en évidence chez les patients présentant un pattern d'atrophie limbique prédominant.

A l'inverse, une surcharge en fer striatale et thalamique était associée à un pattern d'atrophie épargnant les régions temporales internes. Dans ce cas, la distribution de cette surcharge au sein de ces noyaux gris centraux n'était pas diffuse mais concentrée au sein des subdivisions des noyaux reliées au cortex préfrontal et pariétal postérieur, ces régions étant en outre les plus atrophiées.

La relation entre pattern d'atrophie cérébrale et distribution du fer peut être approchée selon différentes hypothèses.

1) Importance et distribution des lésions histologiques de la MA

Tout d'abord, l'augmentation du QSM au sein des noyaux gris centraux et des structures limbiques pourrait être le reflet de l'importance et de l'hétérogénéité de répartition des lésions anatomopathologiques typiques de la MA.

Comme cité en introduction, une surcharge en fer a été décrite dans les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires, or des études histologiques (126) et d'imagerie structurale (127) ont mis en évidence des lésions striatales et thalamiques plus marquées dans les présentations atypiques de la MA, alors que ces structures sont habituellement épargnées par les dépôts amyloïdes (128) et la tauopathie (129) jusqu'à un stade tardif dans le cadre d'une MA amnésique consensuelle.

De surcroît, des travaux précédents s'intéressant aux altérations du cytosquelette thalamique dans la LOAD (130,131) ont montré une hétérogénéité de répartition des lésions avec une atteinte préférentielle des subdivisions thalamiques reliées au circuit limbique.

L'utilisation du QSM (et notamment par analyse à l'échelle du voxel) dans notre population EOAD a potentiellement permis d'individualiser le caractère focal de l'atteinte des noyaux gris centraux, pour la première fois in vivo.

Cependant, bien que la surcharge en fer encéphalique soit intimement liée à l'importance des dépôts amyloïdes et des enchevêtrements neurofibrillaires, le fer est (comme cité en introduction) impliqué de multiples autres cascades biochimiques et moléculaires responsables d'une perte neuronale dans la maladie d'Alzheimer et par conséquent impliqué dans des modifications du QSM (132).

Les altérations de la myéline (99) pourraient également être impliquées dans les modifications du QSM secondaires à une MA, en raison de ses propriétés paramagnétiques.

La surcharge en fer ne saurait ainsi être linéairement reliée à l'importance des lésions histologiques, comme suggéré par plusieurs études montrant une corrélation décevante entre surcharge ferrique, dépôts amyloïdes et tauopathie via des approches en TEP in vivo (133) ou par anatomopathologie ex vivo (134,135).

Comme cité en introduction, un environnement riche en fer est à l'origine d'une augmentation des dépôts protéiques, de leur toxicité (ainsi que celle des protéines non solubles) et de dérèglements du clivage de l'APP en partie liés à un dysfonctionnement des protéines régulatrices IRE ou du métabolisme de la furine.

2) Témoin des déconnexions cortico-sous-corticales

Ensuite, dans cette population EOAD, la surcharge ferrique des noyaux gris centraux pourrait être le témoin de leur déconnexion des régions corticales les plus atrophiées.

La section axonale d'un neurone est à l'origine d'une dégénérescence cellulifuge de cet axone et de son enveloppe myélinisée en aval de la section, responsable d'une extinction de neurones à distance du site initial lésé.

Ce phénomène, appelé dégénérescence wallérienne (initialement décrit en 1850 par Augustus V. Waller), est bien connu dans l'accident vasculaire cérébral, la sclérose en plaques (SEP) ou en cas de lésion traumatique.

Une surcharge ferrique similaire des noyaux gris centraux a d'ailleurs été démontrée dans le cadre d'infarctus cérébraux (136) ou de la sclérose en plaques (137).

L'application de cette théorie dans la maladie d'Alzheimer (Bozzali et al, 2016) est basée sur des études ayant montré des altérations précoces de faisceaux de substance blanche, tels que le

cingulum, le faisceau unciné ou le fornix, précédant les altérations métaboliques corticales d'amont (138,139).

Cette théorie est en outre soutenue par des études neuropsychologiques étudiant les effets du diaschisis cérébral sur les fonctions cognitives (140).

3) Effets des facteurs génétiques et environnementaux

Enfin, la surcharge ferrique pourrait amplifier les processus pathologiques intrinsèques à la MA en cas d'association à des facteurs de risque génétiques et environnementaux.

Cependant, à l'instar d'autres études (134,135), nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre le génotype APOE ϵ 4 et la distribution du fer intracérébral.

Cette absence de lien statistique est en opposition avec des études antérieures, puisqu'une augmentation du taux de ferritine et de protéine APOE au sein du LCS a été démontrée en présence de variants APOE ϵ 4 (141).

Ainsi, un polymorphisme génétique plus complexe responsable de modifications de la charge en fer encéphalique ne peut être formellement exclu dans notre cohorte EOAD.

D. Surcharge en fer et performances cognitives

Les effets de la surcharge en fer sur les performances cognitives sont complexes, puisque ces dernières sont le reflet de l'intégrité de circuits cortico-sous-corticaux multiples et d'interactions entre des territoires cérébraux distincts.

Dans cette étude, une surcharge en fer des noyaux gris centraux était significativement associée à des performances basses dans les tests visuo-spatiaux et langagiers.

Plus particulièrement, cette surcharge ferrique intéresse des subdivisions des noyaux gris reliées à des aires corticales associatives permettant d'assurer ces fonctions visuo-spatiales (cortex pariétal postérieur droit) et du langage (cortex préfrontal et pariétal gauches).

Elle pourrait de ce fait être le témoin, ou même en partie la cause, de dysfonctionnements des circuits cortico-thalamiques et cortico-striataux assurant des fonctions cognitives normales.

Ces données sont concordantes avec des travaux antérieurs s'intéressant à la stimulation du pulvinar supérieur et de la substance blanche sous-corticale pariétale gauches entraînant une anomie (142), tandis qu'une stimulation du putamen gauche entraîne une anarthrie (143).

Nos résultats sont en outre concordants avec de multiples études précédentes qui suggèrent un effet péjoratif d'une surcharge en fer sur les performances cognitives dans la MA, via des approches de quantification par IRM in vivo (125) ou ex vivo (134).

Une étude axée sur le vieillissement physiologique a de surcroît montré une corrélation significative entre des performances cognitives détériorées et une surcharge ferrique pallidale (144).

Les phénomènes de ferroptose expliqués en introduction semblent ainsi jouer un rôle potentiel dans la dégénérescence neuronale et l'altération des performances cognitives.

E. Implications thérapeutiques

Les options thérapeutiques dans le traitement de la maladie d'Alzheimer sont à ce jour limitées, puisque les médicaments historiques de la maladie d'Alzheimer ont fait l'objet d'un déremboursement par la sécurité sociale en raison d'une efficacité médiocre.

Le ciblage des voies pathogéniques liées au fer ont en ce sens fait l'objet de multiples études, parfois prometteuses, en vue de développer de nouveaux traitements.

Les principales limites à l'utilisation des chélateurs du fer ont longtemps été le passage de la barrière hémato-encéphalique et leur neurotoxicité à haute dose, motivant initialement le développement de nanoparticules permettant le transport des chélateurs jusqu'à leur site d'action cérébral (145,146).

La molécule historique désormais utilisée pour la synthèse d'agents hybrides est la tacrine (ou béta-carboline), le premier inhibiteur de l'acétylcholinesterase (AChE) mis sur le marché français en 1994 puis retiré en 2004 en raison d'une toxicité hépatique (et remplacé par les inhibiteurs de l'acétylcholinesterase non hépatotoxiques tels que la rivastigmine, aujourd'hui déremboursés). Elle possède des bonnes propriétés de franchissement de BHE et sert de base à l'élaboration de molécules multi-cibles par adjonction de ligands divers.

L'intérêt de ces molécules repose sur leur action (en fonction du ligand associé à la tacrine) sur la genèse des dépôts amyloïdes, l'activité des enzymes sécrétases impliquées dans le clivage de l'APP, la captation des radicaux libres secondaires à la réaction de Fenton ou encore la captation d'ions ferreux et ferriques libres responsables d'un stress oxydatif et de la production de radicaux libres (147–150).

Les dérivés flavonoïdes couplés à une molécule de tacrine (151) et les dérivés de l'acide férulique (152) ont d'ailleurs montré une efficacité *in vitro* sur la réduction du stress oxydatif et la production de radicaux libres par leurs fonctions antioxydantes et chélatrices du fer, tandis que des hybrides tacrine-carbazole ont montré une efficacité sur les performances cognitives à court et moyen terme dans des modèles animaux (149).

Les thérapies chélatrices du fer représentent donc un espoir thérapeutique important, puisque même un ralentissement de la progression de la maladie serait à l'origine d'une réduction significative du nombre de cas, la prévalence de la maladie d'Alzheimer augmentant au sein de populations âgées.

Certains paramètres restent cependant à élucider quant à l'application de ces traitements en routine clinique, tout particulièrement le stade clinique ou infra-clinique auquel ces molécules doivent être instaurées pour engendrer une efficacité (151).

V. CONCLUSION

Notre étude est la première à démontrer des variations de la distribution du fer au sein des noyaux gris centraux et des structures limbiques en fonction de l'atrophie cérébrale et des performances cognitives en population EOAD.

Ces résultats soulignent l'intérêt de stratifier les patients en fonction de leur profil atrophique dans l'élaboration d'essais thérapeutiques ciblant la dyshoméostasie du fer dans la maladie d'Alzheimer.

Des études prospectives longitudinales à plus grande échelle seront nécessaires pour confirmer ces données, mais corroborent de multiples travaux précédents ou en cours sur l'intérêt des molécules multi-cibles chélatrices du fer dans l'arsenal thérapeutique futur de la maladie d'Alzheimer.

VI. TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée à l'inclusion

Caractéristiques	Population N = 68
Age (années)	61.4 (+/- 4.1)
Sexe (F / M)	43 / 25 (63.2 / 36.8 %)
Années d'études supérieures	2.4 (+/- 1.1)
APOepsilon4 (0 / 1 / 2 allèles)	28 / 29 / 9 (41.2 / 42.6 / 13.2 %)
Évaluation neuropsychologique	
Score MMSE (/ 30)	15.3 (+/- 6.5)
Score CDR (/ 3)	1.4 (+/-0.7)
Mémoire épisodique* Score VAT (/ 12)	2.7 (+/- 3.4)
Fonctions visuo-spatiales* Beery VMI Score (/ 30)	17.7 (+/- 3.9)
Langage * Score DO80 (/ 80)	68.4 (+/- 12.7)
Score de fluence verbale *	8.7 (+/- 6.8)
Facteurs de risque cardiovasculaire	
Tabagisme	27 (39.7 %)
Hypertension	25 (36.7 %)
Poids (kg)	71.8 (+/- 14.1)
Diabète	8 (11.8 %)
Dyslipidémie	25 (36.8%)
IRM	
Nombre d'examens	1.6 (+/- 0.7)
Rapport HV / CTV	0.013 (+/- 0.002)

**11 patients n'ont pas bénéficié des tests neuropsychologiques en raison d'un MMS < 10.*

Tableau 2 : Susceptibilité magnétique moyenne des régions d'intérêt.

Susceptibilité magnétique moyenne (ppb)	Gauche	Droite
Noyau caudé	55.6 (+/- 23.5)	52.6 (+/- 19.7)
Putamen	60.2 (+/- 27.9)	60.3 (+/- 25.7)
Globus pallidus	109.0 (+/- 41.8)	107.7 (+/- 39.3)
Thalamus	8.6 (+/- 8.3)	9.5 (+/- 8.5)
Hippocampe	3.5 (+/- 10.8)	4.6 (+/- 12.3)
Amygdale	1.0 (+/- 12.1)	-1.1 (+/- 10.8)
Noyau accumbens	19.4 (+/- 16.0)	16.4 (+/- 15.5)

ppb = parts per billion (parties par milliard).

Tableau 3 : Corrélation entre la susceptibilité magnétique des régions d'intérêt et le pattern d'atrophie cérébrale.

ROI	Estimation du B	[IC à 95 %)	<i>p</i>
Noyau caudé			
Gauche	0.024	[0.004 ; 0.044]	0.0496
Droit	0.019	[-0.004 ; 0.042]	0.100
Putamen			
Gauche	0.022	[0.000 ; 0.044]	0.084
Droit	0.027	[0.006 ; 0.048]	0.039
Globus pallidus			
Gauche	0.008	[-0.004 ; 0.021]	0.195
Droit	0.009	[-0.004 ; 0.021]	0.195
Thalamus			
Gauche	0.048	[-0.022 ; 0.118]	0.195
Droit	0.056	[0.005 ; 0.107]	0.195
Hippocampe			
Gauche	-0.044	[-0.077 ; -0.010]	0.039
Droit	-0.043	[-0.074 ; -0.013]	0.039
Amygdale			
Gauche	-0.049	[-0.081 ; -0.017]	0.039
Droit	-0.047	[-0.103 ; 0.008]	0.140
Noyau accumbens			
Gauche	-0.002	[-0.024 ; 0.020]	0.851
Droit	-0.028	[-0.056 ; 0.000]	0.084

Variable dépendante : QSM

Covariables : âge, sexe et score MMS

Variable indépendante : HV / CTV

IC = Intervalle de confiance

Tableau 4 : Corrélation entre susceptibilité magnétique des régions d'intérêt et performances cognitives.

	Côté	Noyau Caudé B [IC 95 %] p	Putamen B [IC 95 %] p	G. Pallidus B [IC 95 %] p	Thalamus B [IC 95 %] p	Hippocampe B [IC 95 %] p	Amygdale B [IC 95 %] p	N. Accumbens B [IC 95 %] p
Mémoire épisodique VAT Score	Gauche	0.03 [0.00 ; 0.06] 0.364	0.02 [-0.01 ; 0.05] 0.593	0.00 [-0.03 ; 0.03] 0.992	0.02 [-0.06 ; 0.09] 0.939	-0.02 [-0.14 ; 0.10] 0.939	0.00 [-0.04 ; 0.04] 0.992	-0.01 [-0.05 ; 0.03] 0.939
	Droit	0.02 [-0.02 ; 0.06] 0.791	0.02 [-0.01 ; 0.05] 0.593	0.01 [-0.03 ; 0.03] 0.992	0.01 [-0.05 ; 0.08] 0.939	-0.05 [-0.15 ; 0.05] 0.791	-0.03 [-0.08 ; 0.02] 0.791	-0.01 [-0.05 ; 0.03] 0.939
F. visuo-spatiales VMI Beery Score	Gauche	-0.01 [-0.03 ; 0.02] 0.686	-0.02 [-0.03 ; 0.00] 0.222	-0.02 [-0.03 ; -0.01] 0.011	-0.09 [-0.15 ; -0.04] 0.007	-0.01 [-0.07 ; 0.05] 0.854	0.01 [-0.03 ; 0.06] 0.686	0.04 [-0.01 ; 0.08] 0.222
	Droit	-0.01 [-0.05 ; 0.02] 0.566	-0.02 [-0.04 ; 0.00] 0.193	-0.02 [-0.03 ; -0.01] 0.009	-0.08 [-0.14 ; -0.03] 0.007	-0.02 [-0.06 ; 0.01] 0.269	0.00 [-0.06 ; 0.06] 0.937	0.03 [-0.01 ; 0.07] 0.222
Langage DO 80	Gauche	-0.01 [-0.10 ; 0.07] 0.841	-0.13 [-0.23 ; -0.02] 0.119	-0.06 [-0.12 ; 0.02] 0.154	-0.44 [-0.70 ; -0.17] 0.014	0.00 [-0.25 ; 0.24] 0.971	-0.15 [-0.38 ; 0.08] 0.374	-0.04 [-0.18 ; 0.11] 0.788
	Droit	-0.03 [-0.12 ; 0.06] 0.745	-0.09 [-0.21 ; 0.03] 0.344	-0.06 [-0.12 ; -0.01] 0.154	-0.17 [-0.41 ; 0.07] 0.374	-0.17 [-0.41 ; 0.07] 0.374	-0.18 [-0.49 ; 0.13] 0.411	-0.03 [-0.20 ; 0.13] 0.798
F. exécutives Fluence	Gauche	-0.02 [-0.08 ; 0.04] 0.849	-0.02 [-0.06 ; 0.02] 0.656	0.00 [-0.03 ; 0.03] 0.992	-0.18 [-0.32 ; -0.04] 0.196	-0.02 [-0.14 ; 0.10] 0.965	-0.08 [-0.16 ; -0.01] 0.196	0.01 [-0.05 ; 0.07] 0.965
	Droit	-0.04 [-0.10 ; 0.02] 0.511	-0.03 [-0.08 ; 0.02] 0.511	0.00 [-0.03 ; 0.03] 0.992	-0.14 [-0.29 ; 0.02] 0.368	-0.05 [-0.15 ; 0.05] 0.656	-0.08 [-0.17 ; 0.02] 0.368	0.00 [-0.06 ; 0.06] 0.992

Variables dépendantes : Scores aux tests neuropsychologiques

Covariables : âge, sexe et score MMS.

Variable indépendante : QSM

IC : Intervalle de confiance

Tableau 5 : Corrélation entre susceptibilité magnétique et performances cognitives, indépendamment du rapport HV / CTV .

	Côté	Noyau Caudé B [IC 95 %] p	Putamen B [IC 95 %] p	G. Pallidus B [IC 95 %] p	Thalamus B [IC 95 %] p	Hippocampe B [IC 95 %] p	Amygdale B [IC 95 %] p	N. Accumbens B [IC 95 %] p
Mémoire épisodique VAT Score	Gauche	0.02 [0.00 ; 0.04] 0.518	0.01 [-0.01 ; 0.04] 0.827	0.01 [-0.01 ; 0.02] 0.827	0.01 [-0.06 ; 0.08] 0.827	0.02 [-0.03 ; 0.07] 0.827	0.03 [-0.01 ; 0.06] 0.827	0.001 (-0.04 ; 0.04] 0.965
	Droit	0.01 [-0.01 ; 0.04] 0.827	0.01 [-0.21 ; 0.04] 0.827	0.01 [-0.02 ; 0.02] 0.827	-0.01 [-0.08 ; 0.06] 0.827	0.01 [-0.04 ; 0.06] 0.827	-0.01 [-0.05 ; 0.03] 0.827	0.02 [-0.01 ; 0.06] 0.827
F. visuo-spatiales VMI Beery Score	Gauche	0.02 [-0.02 ; 0.03] 0.886	-0.01 [-0.03 ; 0.01] 0.625	-0.01 [-0.03 ; -0.004] 0.035	-0.07 [-0.13 ; -0.01] 0.072	-0.03 [-0.08 ; 0.02] 0.394	-0.02 [-0.06 ; 0.03] 0.625	0.03 [-0.02 ; 0.07] 0.397
	Droit	-0.01 [-0.04 ; 0.02] 0.645	-0.01 [-0.04 ; 0.02] 0.625	-0.02 [-0.03 ; -0.004] 0.035	-0.08 [-0.12 ; -0.03] 0.017	-0.06 [-0.10 ; -0.02] 0.017	-0.03 [-0.08 ; 0.02] 0.394	0.01 [-0.03 ; 0.05] 0.662
Langage DO 80	Gauche	0.01 [-0.07 ; 0.10] 0.776	-0.11 [-0.20 ; -0.01] 0.140	-0.05 [-0.11 ; 0.002] 0.140	-0.40 [-0.65 ; -0.14] 0.034	-0.06 [-0.32 ; 0.21] 0.718	-0.22 [-0.46 ; 0.02] 0.140	-0.05 [-0.19 ; 0.09] 0.566
	Droit	0.04 [-0.07 ; 0.15] 0.567	-0.06 [-0.17 ; 0.05] 0.462	-0.06 [-0.11 ; 0.0003] 0.140	-0.13 [-0.39 ; 0.13] 0.518	-0.25 [-0.49 ; -0.14] 0.140	-0.23 [-0.47 ; 0.19] 0.140	-0.08 [-0.25 ; 0.09] 0.518
F. exécutives Fluence	Gauche	-0.02 [-0.07 ; 0.04] 0.909	-0.02 [-0.06 ; 0.03] 0.800	0.001 [-0.03 ; 0.03] 0.949	-0.18 [-0.32 ; -0.03] 0.196	-0.03 [-0.15 ; 0.09] 0.909	-0.10 [-0.19 ; -0.02] 0.196	0.01 [-0.06 ; 0.08] 0.942
	Droit	-0.04 [-0.10 ; 0.02] 0.540	-0.03 [-0.08 ; 0.02] 0.540	0.002 [-0.03 ; 0.04] 0.949	-0.13 [-0.29 ; 0.03] 0.354	-0.06 [-0.17 ; 0.05] 0.540	-0.09 [-0.19 ; 0.01] 0.354	-0.01 [-0.08 ; 0.06] 0.942

Variables dépendantes : Scores aux tests neuropsychologiques

Covariables : Rapport HV / CTV, âge, sexe et score MMS.

Variable indépendante : QSM

IC : Intervalle de confiance

Tableau 6 : Relation entre QSM des régions d'intérêt et le génotype APOE ϵ 4.

ROI	Estimation du B	[IC à 95 %)	<i>p</i>
Noyau caudé			
Gauche	7.56	[-2.75 ; 17.88]	0.933
Droit	6.05	[-1.95 ; 14.05]	0.933
Putamen			
Gauche	2.67	[-9.73 ; 15.07]	0.968
Droit	4.25	[-7.45 ; 15.95]	0.968
Globus pallidus			
Gauche	4.37	[-14.71 ; 23.44]	0.968
Droit	7.15	[-11.30 ; 25.61]	0.968
Thalamus			
Gauche	0.39	[-3.13 ; 3.91]	0.968
Droit	0.80	[-2.62 ; 4.21]	0.968
Hippocampe			
Gauche	0.21	[-3.51 ; 3.93]	0.968
Droit	-0.11	[-5.61 ; 5.39]	0.968
Amygdale			
Gauche	-1.50	[-6.66 ; 3.66]	0.968
Droit	0.42	[-4.01 ; 4.86]	0.968
Noyau accumbens			
Gauche	0.88	[-4.96 ; 6.71]	0.968
Droit	-3.51	[-8.88 ; 1.86]	0.933

Variable dépendante : QSM

Covariables : âge, sexe et score MMS.

Variable indépendante : APOE ϵ 4

IC : Intervalle de confiance

VII. FIGURES

Figure 1 : Flowchart de la population étudiée.

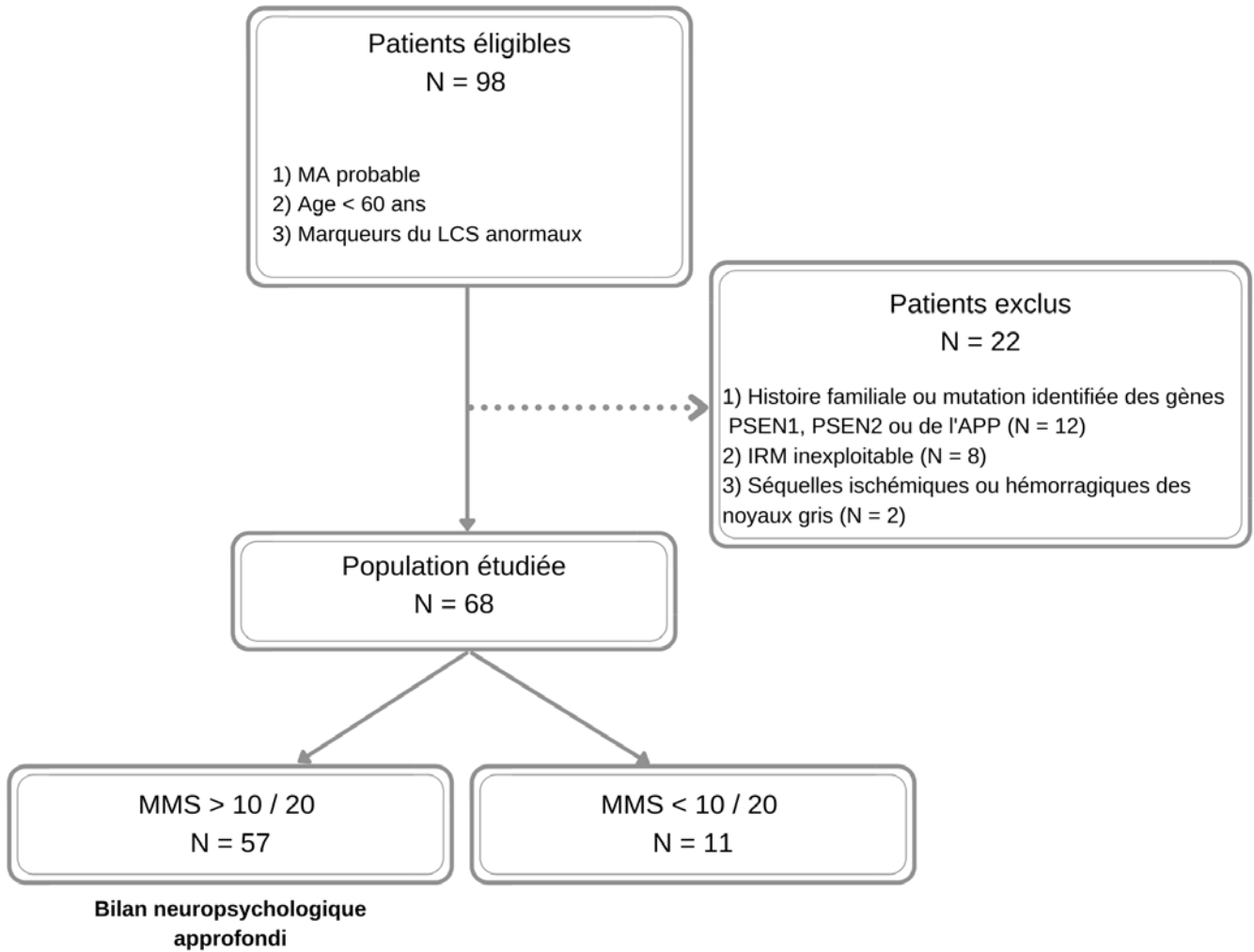
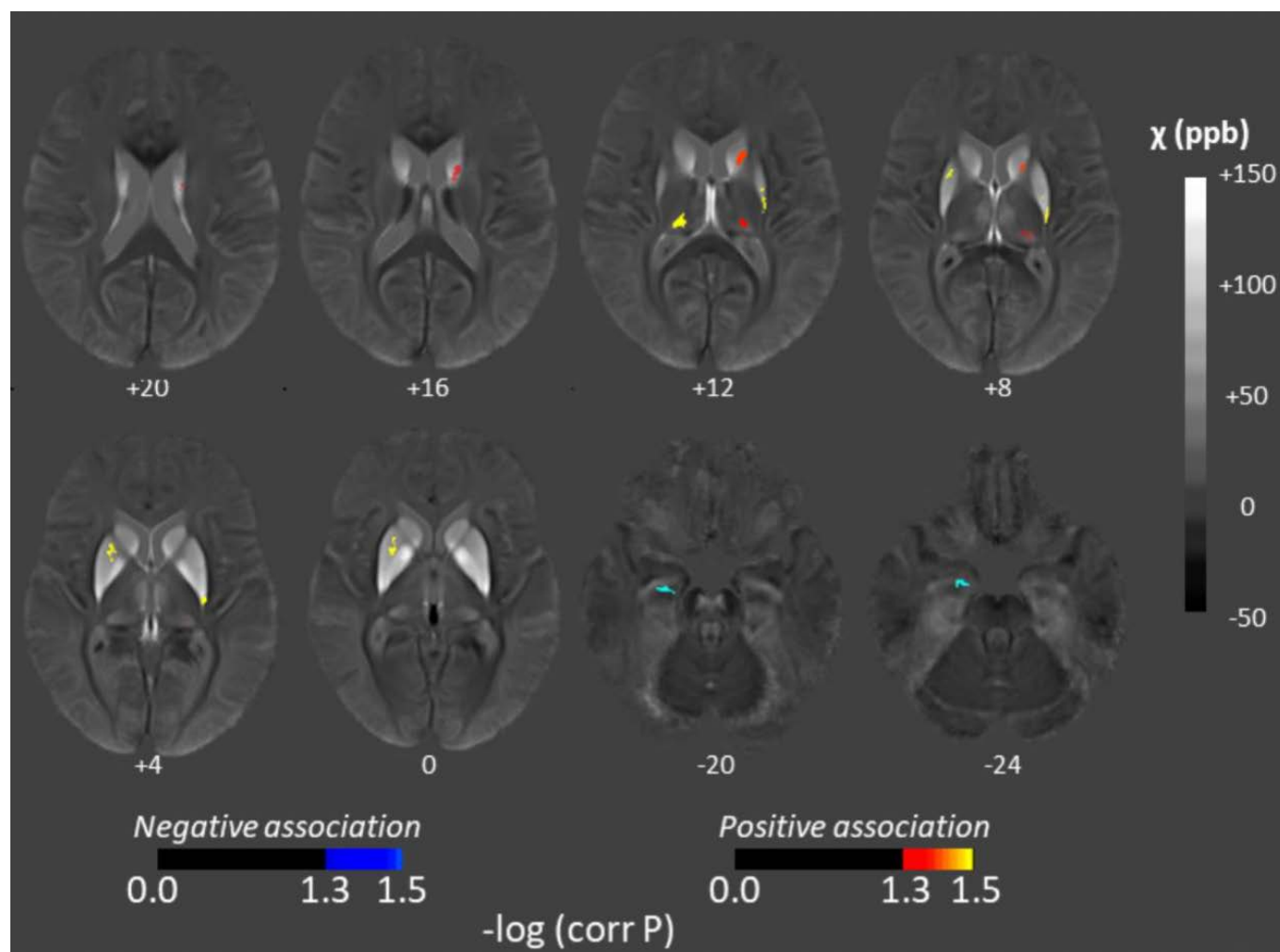


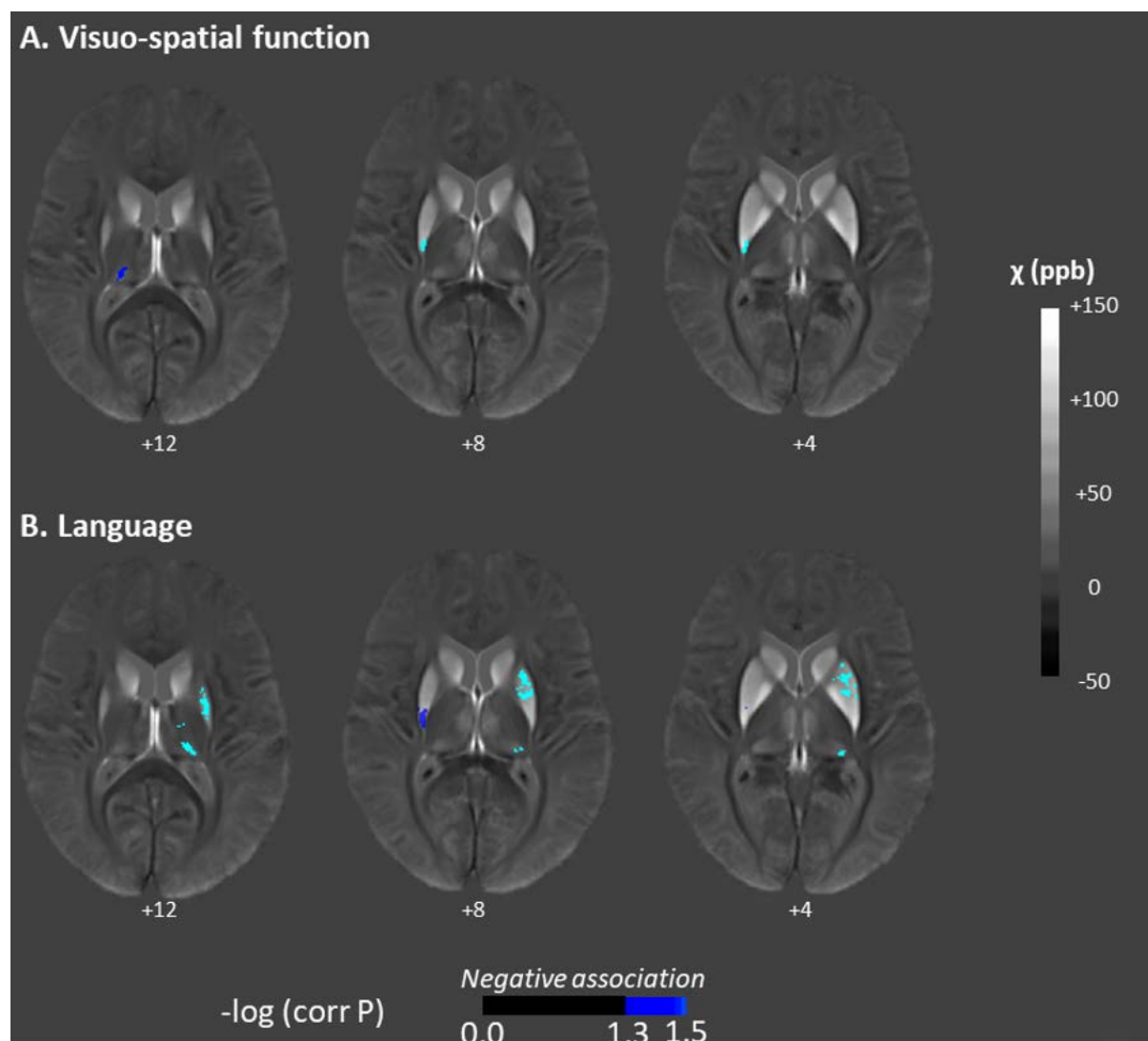
Figure 2 : Associations entre atrophie cérébrale et valeurs du QSM à l'échelle du voxel.



Clusters	Taille (voxels)	Coordonnées MNI (mm)			Région anatomique	Connexions corticales (probabilité maximale)
		X	Y	Z		
Association négative						
1	145	22.0	-9.6	-22.0	Hippocampe droit	Non applicable
Association positive						
1	253	-15.9	4.6	14.2	Noyau caudé gauche	Cortex préfrontal
2	179	23.4	7.0	3.1	Putamen droit (antérieur)	Cortex préfrontal
3	140	16.9	-24.5	11.8	Thalamus droit	Cortex pariétal postérieur
4	111	-17.9	-26.9	10.6	Thalamus gauche	Cortex pariétal postérieur
5	110	-29.1	-17.3	8.3	Putamen gauche	Cortex pariétal postérieur
6	86	28.2	-14.2	9.1	Putamen droit (postérieur)	Cortex pariétal postérieur

Les caractéristiques techniques et statistiques de cette figure sont expliquées à la fin du chapitre II : Matériel et Méthodes (pages 49-53).

Figure 3 : Associations entre performances cognitives et valeurs du QSM à l'échelle du voxel.



Clusters	Taille (voxels)	Coordonnées MNI (mm)			Région anatomique	Connexions corticales (probabilité maximale)
		X	Y	Z		
Fonctions visuo-spatiales						
1	96	28.3	-15.3	7.0	Putamen droit (postérieur)	Cortex pariétal postérieur
2	74	-17.6	-25.9	12.5	Thalamus droit (pulvinar dorsal)	Cortex pariétal postérieur
Langage						
1	347	-25.5	0.9	7.6	Putamen gauche (antérieur)	Cortex préfrontal
2	192	-18.5	-27.2	10.7	Thalamus gauche (pulvinar dorsal)	Cortex pariétal postérieur
3	125	28.9	-13.4	8.8	Putamen droit (postérieur)	Cortex pariétal postérieur

Les caractéristiques techniques et statistiques de cette figure sont expliquées à la fin du chapitre II : Matériel et Méthodes (pages 49-53).

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Crocq M-A, Guelfi J-D. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
2. ICD-11 - ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
3. Dementia. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
4. Alzheimer Europe Yearbook 2019.
5. Espérance de vie - Mortalité – Bilan démographique 2019 | Insee. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2554599?sommaire=1912926>
6. Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: Disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement.* janv 2012;8(1):14-21.
7. Lane CA, Parker TD, Cash DM, Macpherson K, Donnachie E, Murray-Smith H, et al. Study protocol: Insight 46 – a neuroscience sub-study of the MRC National Survey of Health and Development. *BMC Neurol.* déc 2017;17(1):75.
8. Duyckaerts C, Delatour B, Potier M-C. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol (Berl).* 1 juill 2009;118(1):5-36.
9. Forloni G, Artuso V, La Vitola P, Balducci C. Oligomeropathies and pathogenesis of Alzheimer and Parkinson's diseases. *Mov Disord.* 2016;31(6):771-81.
10. Yin X, Qiu Y, Zhao C, Zhou Z, Bao J, Qian W. The Role of Amyloid-Beta and Tau in the Early Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2 sept 2021;27:e933084.
11. Lashley T, Rohrer JD, Mead S, Revesz T. Review: an update on clinical, genetic and pathological aspects of frontotemporal lobar degenerations. *Neuropathol Appl Neurobiol.* déc 2015;41(7):858-81.
12. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature.* 2 août 2012;488(7409):96-9.
13. Rajendran L, Paolicelli RC. Microglia-Mediated Synapse Loss in Alzheimer's Disease. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 21 mars 2018;38(12):2911-9.
14. Sarlus H, Heneka MT. Microglia in Alzheimer's disease. *J Clin Invest.* 1 sept 2017;127(9):3240-9.
15. Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. *J Cell Biol.* 5 févr 2018;217(2):459-72.
16. Cai Z, Hussain MD, Yan L-J. Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci.* mai 2014;124(5):307-21.
17. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-

- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* mai 2011;7(3):263-9.
18. Croisile B, Auriacombe S, Etcharry-Bouyx F, Vercelletto M, National Institute on Aging (u.s.), Alzheimer Association. [The new 2011 recommendations of the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease: Preclinical stages, mild cognitive impairment, and dementia]. *Rev Neurol (Paris)*. juin 2012;168(6-7):471-82.
 19. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. 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 J Alzheimers Assoc.* mai 2011;7(3):280-92.
 20. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* mai 2011;7(3):270-9.
 21. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* juin 2014;13(6):614-29.
 22. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* janv 2018;25(1):59-70.
 23. Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol.* mars 2011;10(3):241-52.
 24. Escott-Price V, Sims R, Bannister C, Harold D, Vronskaya M, Majounie E, et al. Common polygenic variation enhances risk prediction for Alzheimer's disease. *Brain J Neurol.* déc 2015;138(Pt 12):3673-84.
 25. Xu W, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Tan M-S, Tan L, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* déc 2015;86(12):1299-306.
 26. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME, Pearce N, Douglas I, Wing K, et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* juin 2015;3(6):431-6.
 27. Joyant B, Lopes R, Vanhoutte M, Delmaire C, Pruvo J-P, Leclerc X, et al. Étude de la connectivité par IRM fonctionnelle de repos dans la maladie d'Alzheimer à début précoce. *J Neuroradiol.* mars 2017;44(2):94.
 28. Verclytte S. Optimisation et évaluation de la perfusion cérébrale par technique de marquage de spin dans la Maladie d'Alzheimer à début précoce. :208.
 29. Filippi M, Agosta F, Barkhof F, Dubois B, Fox NC, Frisoni GB, et al. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol.* déc 2012;19(12):e131-140, 1487-501.
 30. Fox NC, Crum WR, Scahill RI, Stevens JM, Janssen JC, Rossor MN. Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet Lond Engl.* 21 juill 2001;358(9277):201-5.
 31. Fox NC, Warrington EK, Freeborough PA, Hartikainen P, Kennedy AM, Stevens JM, et al. Pre-symptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study. *Brain J Neurol.* déc 1996;119 (Pt 6):2001-7.

32. Jack CR, Shiung MM, Gunter JL, O'Brien PC, Weigand SD, Knopman DS, et al. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*. 24 févr 2004;62(4):591-600.
33. Shi F, Liu B, Zhou Y, Yu C, Jiang T. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus*. nov 2009;19(11):1055-64.
34. Chételat G, Landeau B, Eustache F, Mézenge F, Viader F, de la Sayette V, et al. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *NeuroImage*. 1 oct 2005;27(4):934-46.
35. Karas GB, Scheltens P, Rombouts S a. RB, Visser PJ, van Schijndel RA, Fox NC, et al. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NeuroImage*. oct 2004;23(2):708-16.
36. Bozzali M, Filippi M, Magnani G, Cercignani M, Franceschi M, Schiatti E, et al. The contribution of voxel-based morphometry in staging patients with mild cognitive impairment. *Neurology*. 8 août 2006;67(3):453-60.
37. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, et al. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain J Neurol*. juill 2007;130(Pt 7):1777-86.
38. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*. 22 avr 1999;52(7):1397-403.
39. Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, Khandji A, De Santi S, Segal S, et al. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology*. 13 mars 2007;68(11):828-36.
40. DeCarli C, Frisoni GB, Clark CM, Harvey D, Grundman M, Petersen RC, et al. Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Arch Neurol*. janv 2007;64(1):108-15.
41. Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, Hayashi KM, Toga AW, Cummings JL, et al. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol*. mai 2006;63(5):693-9.
42. Risacher SL, Saykin AJ, West JD, Shen L, Firpi HA, McDonald BC, et al. Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Curr Alzheimer Res*. août 2009;6(4):347-61.
43. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in « probable » Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 1992;55(10):967-72.
44. Bartel F, Vrenken H, van Herk M, de Ruitter M, Belderbos J, Hulshof J, et al. FASt Segmentation Through SURface Fairing (FASTSURF): A novel semi-automatic hippocampus segmentation method. *PLoS ONE*. 18 janv 2019;14(1):e0210641.
45. Chupin M, Gérardin E, Cuingnet R, Boutet C, Lemieux L, Lehericy S, et al. Fully Automatic Hippocampus Segmentation and Classification in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Applied on Data from ADNI. *Hippocampus*. juin 2009;19(6):579-87.

46. Ossenkuppele R, Schonhaut DR, Schöll M, Lockhart SN, Ayakta N, Baker SL, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain J Neurol.* mai 2016;139(Pt 5):1551-67.
47. Ni R, Ji B, Ono M, Sahara N, Zhang M-R, Aoki I, et al. Comparative In Vitro and In Vivo Quantifications of Pathologic Tau Deposits and Their Association with Neurodegeneration in Tauopathy Mouse Models. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* juin 2018;59(6):960-6.
48. Bohnen NI, Djang DSW, Herholz K, Anzai Y, Minoshima S. Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* janv 2012;53(1):59-71.
49. Mosconi L, Mistur R, Switalski R, Tsui WH, Glodzik L, Li Y, et al. FDG-PET changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mai 2009;36(5):811-22.
50. Knopman DS, Jones DT, Greicius MD. Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* avr 2021;17(4):696-701.
51. Champion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet.* sept 1999;65(3):664-70.
52. Renvoize E, Hanson M, Dale M. Prevalence and causes of young onset dementia in an English health district. *Int J Geriatr Psychiatry.* janv 2011;26(1):106-7.
53. Berg L, McKeel DW, Miller JP, Storandt M, Rubin EH, Morris JC, et al. Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer's disease: relation of histologic markers to dementia severity, age, sex, and apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol.* mars 1998;55(3):326-35.
54. Flier W, Schoonenboom N, Pijnenburg Y, Fox N, Scheltens P. The effect of APOE genotype on clinical phenotype in Alzheimer disease. *Neurology.* 1 sept 2006;67:526-7.
55. Ayodele T, Rogaeva E, Kurup JT, Beecham G, Reitz C. Early-Onset Alzheimer's Disease: What Is Missing in Research? *Curr Neurol Neurosci Rep.* févr 2021;21(2):4.
56. van Vliet D, de Vugt ME, Bakker C, Pijnenburg Y a. L, Vernooij-Dassen MJFJ, Koopmans RTCM, et al. Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia. *Psychol Med.* févr 2013;43(2):423-32.
57. van der Flier WM, Pijnenburg YA, Fox NC, Scheltens P. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE ε4 allele. *Lancet Neurol.* mars 2011;10(3):280-8.
58. Ryan NS, Rossor MN. Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. *Biomark Med.* févr 2010;4(1):99-112.
59. Cavedo E, Pievani M, Boccardi M, Galluzzi S, Bocchetta M, Bonetti M, et al. Medial temporal atrophy in early and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* sept 2014;35(9):2004-12.
60. Shibuya Y, Kawakatsu S, Hayashi H, Kobayashi R, Suzuki A, Sato C, et al. Comparison of entorhinal cortex atrophy between early-onset and late-onset Alzheimer's disease using the VSRAD, a specific and sensitive voxel-based morphometry. *Int J Geriatr Psychiatry.* avr 2013;28(4):372-6.

61. Karas G, Scheltens P, Rombouts S, van Schijndel R, Klein M, Jones B, et al. Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology*. déc 2007;49(12):967-76.
62. Migliaccio R, Agosta F, Possin KL, Canu E, Filippi M, Rabinovici GD, et al. Mapping the Progression of Atrophy in Early- and Late-Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2015;46(2):351-64.
63. Migliaccio R, Agosta F, Rascovsky K, Karydas A, Bonasera S, Rabinovici GD, et al. Clinical syndromes associated with posterior atrophy: early age at onset AD spectrum. *Neurology*. 10 nov 2009;73(19):1571-8.
64. Ferreira D, Nordberg A, Westman E. Biological subtypes of Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 10 mars 2020;94(10):436-48.
65. Ridgway GR, Lehmann M, Barnes J, Rohrer JD, Warren JD, Crutch SJ, et al. Early-onset Alzheimer disease clinical variants: multivariate analyses of cortical thickness. *Neurology*. 3 juill 2012;79(1):80-4.
66. Ossenkoppele R, Cohn-Sheehy BI, La Joie R, Vogel JW, Möller C, Lehmann M, et al. Atrophy patterns in early clinical stages across distinct phenotypes of Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*. nov 2015;36(11):4421-37.
67. Ossenkoppele R, Pijnenburg YAL, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NME, Vogel JW, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain J Neurol*. sept 2015;138(Pt 9):2732-49.
68. Kim EJ, Cho SS, Jeong Y, Park KC, Kang SJ, Kang E, et al. Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients. *Brain J Neurol*. août 2005;128(Pt 8):1790-801.
69. Sakamoto S, Ishii K, Sasaki M, Hosaka K, Mori T, Matsui M, et al. Differences in cerebral metabolic impairment between early and late onset types of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 15 août 2002;200(1-2):27-32.
70. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol*. oct 2014;13(10):1045-60.
71. Leitner DF, Connor JR. Functional roles of transferrin in the brain. *Biochim Biophys Acta*. mars 2012;1820(3):393-402.
72. Cooperman SS, Meyron-Holtz EG, Olivierre-Wilson H, Ghosh MC, McConnell JP, Rouault TA. Microcytic anemia, erythropoietic protoporphyria, and neurodegeneration in mice with targeted deletion of iron-regulatory protein 2. *Blood*. 1 août 2005;106(3):1084-91.
73. Ramos P, Santos A, Pinto NR, Mendes R, Magalhães T, Almeida A. Iron levels in the human brain: a post-mortem study of anatomical region differences and age-related changes. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS*. janv 2014;28(1):13-7.
74. Zecca L, Gallorini M, Schünemann V, Trautwein AX, Gerlach M, Riederer P, et al. Iron, neuromelanin and ferritin content in the substantia nigra of normal subjects at different ages: consequences for iron storage and neurodegenerative processes. *J Neurochem*. mars 2001;76(6):1766-73.
75. Zecca L, Stroppolo A, Gatti A, Tampellini D, Toscani M, Gallorini M, et al. The role of iron and copper molecules in the neuronal vulnerability of locus coeruleus and substantia nigra during aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 29 juin 2004;101(26):9843-8.

76. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 25 mai 2012;149(5):1060-72.
77. Masaldan S, Bush AI, Devos D, Rolland AS, Moreau C. Striking while the iron is hot: Iron metabolism and ferroptosis in neurodegeneration. *Free Radic Biol Med*. mars 2019;133:221-33.
78. Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol*. mars 2008;15(3):234-45.
79. Sayre LM, Perry G, Harris PL, Liu Y, Schubert KA, Smith MA. In situ oxidative catalysis by neurofibrillary tangles and senile plaques in Alzheimer's disease: a central role for bound transition metals. *J Neurochem*. janv 2000;74(1):270-9.
80. Meadowcroft MD, Connor JR, Smith MB, Yang QX. MRI and histological analysis of beta-amyloid plaques in both human Alzheimer's disease and APP/PS1 transgenic mice. *J Magn Reson Imaging JMRI*. mai 2009;29(5):997-1007.
81. Smith MA, Harris PLR, Sayre LM, Perry G. Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2 sept 1997;94(18):9866-8.
82. Roberts BR, Ryan TM, Bush AI, Masters CL, Duce JA. The role of metallobiology and amyloid- β peptides in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. janv 2012;120 Suppl 1:149-66.
83. Perry G, Nunomura A, Hirai K, Zhu X, Pérez M, Avila J, et al. Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases? *Free Radic Biol Med*. 1 déc 2002;33(11):1475-9.
84. Guillemot J, Canuel M, Essalmani R, Prat A, Seidah NG. Implication of the proprotein convertases in iron homeostasis: Proprotein convertase 7 sheds human transferrin receptor 1 and furin activates hepcidin. *Hepatology*. 2013;57(6):2514-24.
85. Altamura S, Muckenthaler MU. Iron toxicity in diseases of aging: Alzheimer's disease, Parkinson's disease and atherosclerosis. *J Alzheimers Dis JAD*. 2009;16(4):879-95.
86. Silvestri L, Camaschella C. A potential pathogenetic role of iron in Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med*. oct 2008;12(5A):1548-50.
87. Rogers JT, Randall JD, Cahill CM, Eder PS, Huang X, Gunshin H, et al. An iron-responsive element type II in the 5'-untranslated region of the Alzheimer's amyloid precursor protein transcript. *J Biol Chem*. 22 nov 2002;277(47):45518-28.
88. Duce JA, Tsatsanis A, Cater MA, James SA, Robb E, Wikke K, et al. Iron-export ferroxidase activity of β -amyloid precursor protein is inhibited by zinc in Alzheimer's disease. *Cell*. 17 sept 2010;142(6):857-67.
89. Lei P, Ayton S, Finkelstein DI, Spoerri L, Ciccotosto GD, Wright DK, et al. Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export. *Nat Med*. 29 janv 2012;18(2):291-5.
90. Bretzner M, Lopes R, McCarthy R, Leclerc X, Gunning G, Auger F, et al. Clot imaging : la relaxométrie R2* prédit la concentration en fer au sein d'analogues de caillots d'AVC. *J Neuroradiol*. 1 mars 2019;46:67.

91. Liu T, Khalidov I, de Rochefort L, Spincemaille P, Liu J, Tsiouris AJ, et al. A novel background field removal method for MRI using projection onto dipole fields (PDF). *NMR Biomed.* nov 2011;24(9):1129-36.
92. Schweser F, Deistung A, Sommer K, Reichenbach JR. Toward online reconstruction of quantitative susceptibility maps: Superfast dipole inversion. *Magn Reson Med.* 69(6):1581-93.
93. Kim HG, Park S, Rhee HY, Lee KM, Ryu CW, Lee SY, et al. Evaluation and prediction of early alzheimer's disease using a machine learning-based optimized combination-feature set on gray matter volume and quantitative susceptibility mapping. *Curr Alzheimer Res.* 2020;17(5):428-37.
94. Gong N-J, Dibb R, Bulk M, van der Weerd L, Liu C. Imaging beta amyloid aggregation and iron accumulation in Alzheimer's disease using quantitative susceptibility mapping MRI. *NeuroImage.* 1 mai 2019;191:176-85.
95. Moon Y, Han S-H, Moon W-J. Patterns of Brain Iron Accumulation in Vascular Dementia and Alzheimer's Dementia Using Quantitative Susceptibility Mapping Imaging. *J Alzheimers Dis JAD.* 2016;51(3):737-45.
96. Acosta-Cabronero J, Williams GB, Cardenas-Blanco A, Arnold RJ, Lupson V, Nestor PJ. In Vivo Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) in Alzheimer's Disease. *PLOS ONE.* 21 nov 2013;8(11):e81093.
97. Meadowcroft MD, Peters DG, Dewal RP, Connor JR, Yang QX. The effect of iron in MRI and transverse relaxation of amyloid-beta plaques in Alzheimer's disease. *NMR Biomed.* mars 2015;28(3):297-305.
98. Tuzzi E, Balla DZ, Loureiro JRA, Neumann M, Laske C, Pohmann R, et al. Ultra-High Field MRI in Alzheimer's Disease: Effective Transverse Relaxation Rate and Quantitative Susceptibility Mapping of Human Brain In Vivo and Ex Vivo compared to Histology. *J Alzheimers Dis JAD.* 2020;73(4):1481-99.
99. O'Callaghan J, Holmes H, Powell N, Wells JA, Ismail O, Harrison IF, et al. Tissue magnetic susceptibility mapping as a marker of tau pathology in Alzheimer's disease. *NeuroImage.* 1 oct 2017;159:334-45.
100. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* nov 1993;43(11):2412-4.
101. Lindeboom J, Schmand B, Tulner L, Walstra G, Jonker C. Visual association test to detect early dementia of the Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 2002;73(2):126-33.
102. Schoonenboom SNM, Visser PJ, Mulder C, Lindeboom J, Van Elk EJ, Van Kamp GJ, et al. Biomarker profiles and their relation to clinical variables in mild cognitive impairment. *Neurocase.* févr 2005;11(1):8-13.
103. Deloche G, Hannequin D. Test de dénomination orale d'image: DO 80. Paris, France: ECPA, Les éditions du Centre de psychologie appliquée; 1997. 25 p.
104. Lim CY, Tan PC, Koh C, Koh E, Guo H, Yusoff ND, et al. Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration (Beery-VMI): lessons from exploration of cultural variations in visual-motor integration performance of preschoolers. *Child Care Health Dev.* mars 2015;41(2):213-21.
105. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques [Internet]. De Boeck Supérieur. 2021 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782353270378-fonctions-executives-et-pathologies-neurologiques-et-psychiatriques>

106. Manjón JV, Coupé P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Front Neuroinformatics*. 27 juill 2016;10:30.
107. Risacher SL, Anderson WH, Charil A, Castelluccio PF, Shcherbinin S, Saykin AJ, et al. Alzheimer disease brain atrophy subtypes are associated with cognition and rate of decline. *Neurology*. 21 nov 2017;89(21):2176-86.
108. Whitwell JL, Dickson DW, Murray ME, Weigand SD, Tosakulwong N, Senjem ML, et al. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of alzheimer's disease: A case-control study. *Lancet Neurol*. 2012;11(10):868-77.
109. Wang Y, Liu T. Quantitative susceptibility mapping (QSM): Decoding MRI data for a tissue magnetic biomarker. *Magn Reson Med*. 2015;73(1):82-101.
110. Liu T, Xu W, Spincemaille P, Avestimehr AS, Wang Y. Accuracy of the morphology enabled dipole inversion (MEDI) algorithm for quantitative susceptibility mapping in MRI. *IEEE Trans Med Imaging*. mars 2012;31(3):816-24.
111. Ayton S, Fazlollahi A, Bourgeat P, Raniga P, Ng A, Lim YY, et al. Cerebral quantitative susceptibility mapping predicts amyloid- β -related cognitive decline. *Brain J Neurol*. 1 août 2017;140(8):2112-9.
112. Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Woolrich MW, Smith SM, Wheeler-Kingshott C a. M, Boulby PA, et al. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci*. juill 2003;6(7):750-7.
113. Tziortzi AC, Haber SN, Searle GE, Tsoumpas C, Long CJ, Shotbolt P, et al. Connectivity-Based Functional Analysis of Dopamine Release in the Striatum Using Diffusion-Weighted MRI and Positron Emission Tomography. *Cereb Cortex N Y NY*. mai 2014;24(5):1165-77.
114. Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage*. 15 mai 2014;92:381-97.
115. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*. 1 janv 2009;44(1):83-98.
116. Connor JR, Snyder BS, Beard JL, Fine RE, Mufson EJ. Regional distribution of iron and iron-regulatory proteins in the brain in aging and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. févr 1992;31(2):327-35.
117. Collingwood JF, Mikhaylova A, Davidson M, Batich C, Streit WJ, Terry J, et al. In situ characterization and mapping of iron compounds in Alzheimer's disease tissue. *J Alzheimers Dis JAD*. août 2005;7(4):267-72.
118. Pankhurst Q, Hautot D, Khan N, Dobson J. Increased levels of magnetic iron compounds in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD*. févr 2008;13(1):49-52.
119. Bartzokis G, Mintz J, Sultzer D, Marx P, Herzberg JS, Phelan CK, et al. In vivo MR evaluation of age-related increases in brain iron. *AJNR Am J Neuroradiol*. juin 1994;15(6):1129-38.
120. Damulina A, Pirpamer L, Soellradl M, Sackl M, Tinauer C, Hofer E, et al. Cross-sectional and Longitudinal Assessment of Brain Iron Level in Alzheimer Disease Using 3-T MRI. *Radiology*. sept 2020;296(3):619-26.
121. Campeau NG, Petersen RC, Felmler JP, O'Brien PC, Jack CR. Hippocampal transverse relaxation times in patients with Alzheimer disease. *Radiology*. oct 1997;205(1):197-201.

122. van Rooden S, Doan NT, Versluis MJ, Goos JDC, Webb AG, Oleksik AM, et al. 7T T₂*-weighted magnetic resonance imaging reveals cortical phase differences between early- and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. janv 2015;36(1):20-6.
123. van Rooden S, Versluis MJ, Liem MK, Milles J, Maier AB, Oleksik AM, et al. Cortical phase changes in Alzheimer's disease at 7T MRI: a novel imaging marker. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. janv 2014;10(1):e19-26.
124. Tjepolt S, Schäfer A, Rullmann M, Roggenhofer E, Netherlands Brain Bank, Gertz H-J, et al. Quantitative Susceptibility Mapping of Amyloid- β Aggregates in Alzheimer's Disease with 7T MR. *J Alzheimers Dis JAD*. 2018;64(2):393-404.
125. Zhu W-Z, Zhong W, Wang W, Zhan C-J, Wang C-Y, Qi J-P, et al. Quantitative MR phase-corrected imaging to investigate increased brain iron deposition of patients with Alzheimer disease. *Radiology*. nov 2009;253(2):497-504.
126. Janocko NJ, Brodersen KA, Soto-Ortolaza AI, Ross OA, Liesinger AM, Duara R, et al. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease differ significantly from neurofibrillary tangle-predominant dementia. *Acta Neuropathol (Berl)*. nov 2012;124(5):681-92.
127. Cho H, Kim JH, Kim C, Ye BS, Kim HJ, Yoon CW, et al. Shape changes of the basal ganglia and thalamus in Alzheimer's disease: A three-year longitudinal study. *J Alzheimers Dis*. 2014;40(2):285-95.
128. Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 25 juin 2002;58(12):1791-800.
129. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;82(4):239-59.
130. Braak H, Braak E. Alzheimer's disease affects limbic nuclei of the thalamus. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;81(3):261-8.
131. Rüb U, Stratmann K, Heinsen H, Del Turco D, Ghebremedhin E, Seidel K, et al. Hierarchical Distribution of the Tau Cytoskeletal Pathology in the Thalamus of Alzheimer's Disease Patients. *J Alzheimers Dis JAD*. 2016;49(4):905-15.
132. Zeineh MM, Chen Y, Kitzler HH, Hammond R, Vogel H, Rutt BK. Activated iron-containing microglia in the human hippocampus identified by magnetic resonance imaging in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. sept 2015;36(9):2483-500.
133. van Bergen JMG, Li X, Hua J, Schreiner SJ, Steininger SC, Quevenco FC, et al. Colocalization of cerebral iron with Amyloid beta in Mild Cognitive Impairment. *Sci Rep*. 17 oct 2016;6:35514.
134. Ayton S, Wang Y, Diouf I, Schneider JA, Brockman J, Morris MC, et al. Brain iron is associated with accelerated cognitive decline in people with Alzheimer pathology. *Mol Psychiatry*. nov 2020;25(11):2932-41.
135. Bulk M, Abdelmoula WM, Nabuurs RJA, van der Graaf LM, Mulders CWH, Mulder AA, et al. Postmortem MRI and histology demonstrate differential iron accumulation and cortical myelin organization in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. févr 2018;62:231-42.
136. Kuchcinski G, Munsch F, Lopes R, Bigourdan A, Su J, Sagnier S, et al. Thalamic alterations remote to infarct appear as focal iron accumulation and impact clinical outcome. *Brain J Neurol*. 1 juill 2017;140(7):1932-46.

137. Khalil M, Langkammer C, Ropele S, Petrovic K, Wallner-Blazek M, Loitfelder M, et al. Determinants of brain iron in multiple sclerosis: a quantitative 3T MRI study. *Neurology*. 1 nov 2011;77(18):1691-7.
138. Bozzali M, Serra L, Cercignani M. Quantitative MRI to understand Alzheimer's disease pathophysiology. *Curr Opin Neurol*. août 2016;29(4):437-44.
139. Villain N, Fouquet M, Baron J-C, Mézenge F, Landeau B, De La Sayette V, et al. Sequential relationships between grey matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. *Brain*. nov 2010;133(11):3301-14.
140. Delbeuck X, Van der Linden M, Collette F. Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychol Rev*. juin 2003;13(2):79-92.
141. Ayton S, Faux NG, Bush AI, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid predict Alzheimer's disease outcomes and are regulated by APOE. *Nat Commun*. 19 mai 2015;6:6760.
142. Hebb AO, Ojemann GA. The thalamus and language revisited. *Brain Lang*. juill 2013;126(1):99-108.
143. Gil Robles S, Gatignol P, Capelle L, Mitchell M-C, Duffau H. The role of dominant striatum in language: a study using intraoperative electrical stimulations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2005;76(7):940-6.
144. Ghadery C, Pirpamer L, Hofer E, Langkammer C, Petrovic K, Loitfelder M, et al. R2* mapping for brain iron: associations with cognition in normal aging. *Neurobiol Aging*. févr 2015;36(2):925-32.
145. Liu G, Men P, Harris P, Rolston R, Perry G, Smith M. Nanoparticle iron chelators: A new therapeutic approach in Alzheimer disease and other neurologic disorders associated with trace metal imbalance. *Neurosci Lett*. 1 nov 2006;406:189-93.
146. Liu G, Men P, Perry G, Smith MA. Chapter 5 - Development of iron chelator-nanoparticle conjugates as potential therapeutic agents for Alzheimer disease. *Prog Brain Res*. 2009;180:97-108.
147. Milelli A, De Simone A, Ticchi N, Chen HH, Betari N, Andrisano V, et al. Tacrine-based Multifunctional Agents in Alzheimer's Disease: An Old Story in Continuous Development§. *Curr Med Chem*. 2017;24(32):3522-46.
148. Lan J-S, Xie S-S, Li S-Y, Pan L-F, Wang X-B, Kong L-Y. Design, synthesis and evaluation of novel tacrine-(β -carboline) hybrids as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorg Med Chem*. 1 nov 2014;22(21):6089-104.
149. Thiratmatrakul S, Yenjai C, Waiwut P, Vajragupta O, Reubroycharoen P, Tohda M, et al. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of novel tacrine-carbazole hybrids as potential multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem*. 21 mars 2014;75:21-30.
150. Wichur T, Więckowska A, Więckowski K, Godyń J, Jończyk J, Valdivieso ÁDR, et al. 1-Benzylpyrrolidine-3-amine-based BuChE inhibitors with anti-aggregating, antioxidant and metal-chelating properties as multifunctional agents against Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem*. 1 févr 2020;187:111916.
151. Simunkova M, Alwasel SH, Alhazza IM, Jomova K, Kollar V, Rusko M, et al. Management of oxidative stress and other pathologies in Alzheimer's disease. *Arch Toxicol*. sept 2019;93(9):2491-513.

152. Lan J-S, Zeng R-F, Jiang X-Y, Hou J-W, Liu Y, Hu Z-H, et al. Design, synthesis and evaluation of novel ferulic acid derivatives as multi-target-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic Chem.* janv 2020;94:103413.

IX. ANNEXES

Annexe 1 : Critères diagnostiques des troubles neurocognitifs majeurs selon le DSM-V.

A. Preuves d'un déclin cognitif significatif par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines cognitifs (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémorisation, langage, activités perceptivomotrices ou cognition sociale) reposant sur :

1. Une préoccupation du sujet, d'un informant fiable, ou du clinicien concernant un déclin significatif du fonctionnement cognitif ; et
2. Une altération importante des performances cognitives, idéalement documentée par un bilan neuropsychologique standardisé ou, à défaut, par une évaluation clinique quantifiée.

B. Les déficits cognitifs interfèrent avec l'autonomie dans les actes du quotidien (c'est-à-dire tout au moins une aide nécessaire dans les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne comme payer ses factures ou gérer la prise de ses médicaments).

C. Les déficits cognitifs ne surviennent pas exclusivement dans le contexte d'un état confusionnel (delirium).

D. Les altérations cognitives ne sont pas mieux expliquées par un autre trouble mental (par exemple un trouble dépressif caractérisé, une schizophrénie).

Spécifier si c'est dû à :

- Une maladie d'Alzheimer
- Une Dégénérescence Lobaire Frontotemporale (DLFT)
- Une Maladie à Corps de Lewy (MCL)
- Une Maladie Vasculaire
- Une lésion cérébrale traumatique
- L'usage d'une substance / d'un médicament
- Une infection par le VIH
- Une maladie à prions
- Une maladie de Parkinson
- Une maladie de Huntington
- Une autre affection médicale
- Des étiologies multiples
- Non spécifié

Spécifier si :

- *Sans perturbation du comportement* : Si la perturbation cognitive ne s'accompagne d'aucune perturbation du comportement cliniquement significative.
- *Avec perturbation du comportement* : Si la perturbation cognitive s'accompagne d'une perturbation du comportement cliniquement significative (par exemple symptômes psychotiques, perturbation de l'humeur, agitation, apathie ou tout autre symptôme comportemental).

Spécifier la sévérité actuelle :

- *Léger* : Difficultés dans les activités instrumentales de la vie quotidienne (par exemple travaux ménagers, gestion de l'argent).
- *Moyen* : Difficultés dans les activités de base de la vie quotidienne (par exemple manger, s'habiller).
- *Grave* : Dépendance complète.

Annexe 2 : Critères diagnostiques des troubles neurocognitifs légers selon le DSM-V.

A. Preuves d'un déclin cognitif modeste par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines cognitifs (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémorisation, langage, activités perceptivomotrices ou cognition sociale) reposant sur ;

1. Une préoccupation du sujet, d'un informant fiable ou du clinicien concernant un léger déclin du fonctionnement cognitif ; et

2. Une altération modeste des performances cognitives, idéalement documentée par un bilan neuropsychologique standardisé ou, à défaut, par une évaluation clinique quantifiée.

B. Les déficits cognitifs n'interfèrent pas avec les capacités d'autonomie dans les actes du quotidien (c'est-à-dire que les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne comme payer ses factures ou gérer la prise de ses médicaments sont préservées mais un plus grand effort, des stratégies compensatoires ou un aménagement peuvent être nécessaires).

C. Les déficits cognitifs ne doivent pas survenir exclusivement sans le contexte d'un état confusionnel (delirium).

D. Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (par exemple un trouble dépressif caractérisé, une schizophrénie).

Spécifier si c'est dû à :

- Une maladie d'Alzheimer
- Une Dégénérescence Lobaire Frontotemporale (DLFT)
- Une Maladie à Corps de Lewy
- Une Maladie Vasculaire
- Une lésion cérébrale traumatique
- L'usage d'une substance / d'un médicament
- Une infection par le VIH
- Une maladie à prions
- Une maladie de Parkinson
- Une maladie de Huntington
- Une autre affection médicale
- Des étiologies multiples
- Non spécifié

Spécifier :

Sans perturbation du comportement : Si la perturbation cognitive ne s'accompagne d'aucune perturbation du comportement cliniquement significative.

Avec perturbation du comportement (spécifier la perturbation) : Si la perturbation cognitive s'accompagne d'une perturbation du comportement cliniquement significative (par exemple symptômes psychotiques, perturbation de l'humeur, agitation, apathie ou tout autre symptôme comportemental).

Annexe 3 : Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer selon le DSM-V.

- A. Les critères d'un trouble neurocognitif majeur ou léger sont remplis.
- B. Il y a un début insidieux et une progression graduelle d'une altération dans un ou plusieurs domaines cognitifs (pour le trouble neuro cognitif majeur, au moins deux domaines doivent être altérés).
- C. Les critères de maladie d'Alzheimer soit probable, soit possible sont remplis comme suit :

Pour le trouble neurocognitif majeur :

Une maladie d'Alzheimer probable est diagnostiquée si l'un des éléments suivants est présent, sinon le diagnostic de maladie d'Alzheimer possible sera retenu :

1. Mutation génétique responsable de la maladie d'Alzheimer mise en évidence par les antécédents familiaux ou par un test génétique.
2. Les trois critères suivants sont remplis :
 - Présence évidente d'un déclin se manifestant dans la mémoire et l'apprentissage et dans au moins un autre domaine cognitif (d'après une anamnèse détaillée ou une série de tests neuropsychologiques).
 - Déclin constant, progressif et graduel des fonctions cognitives sans plateau prolongé.
 - Absence d'étiologie mixte (autre maladie neurodégénérative ou cérébrovasculaire, autre maladie mentale, neurologique ou systémique ou de toute autre affection pouvant contribuer au déclin cognitif).

Pour le trouble neurocognitif léger :

Une maladie d'Alzheimer probable est diagnostiquée si une mutation génétique responsable de la maladie d'Alzheimer est mise en évidence par les antécédents familiaux ou un test génétique.

Une maladie d'Alzheimer possible est diagnostiquée si aucune mutation génétique responsable de la maladie d'Alzheimer n'est mise en évidence et si les trois critères suivants sont remplis :

- Présence évidente d'un déclin de la mémoire et de l'apprentissage.
- Déclin constant, progressif et graduel des fonctions cognitives sans plateau prolongé.
- Absence d'étiologies mixtes (cf. TNC majeur)

D. La perturbation ne peut pas être mieux expliquée par une maladie cérébro-vasculaire, une autre maladie neurodégénérative, les effets d'une substance ou un autre trouble mental, neurologique ou systémique.

Annexe 4 : Score MMS (Mini Mental State)

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E)	Etiquette du patient
Date :	
Évalué(e) par :	
Niveau socio-culturel	

ORIENTATION

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

☞ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- | | | | |
|----------------------------------|--------|------------------------------|--------|
| | !0ou1! | | !0ou1! |
| 1. en quelle année sommes-nous ? | !___! | 4. Quel jour du mois ? | !___! |
| 2. en quelle saison ? | !___! | 5. Quel jour de la semaine ? | !___! |
| 3. en quel mois ? | !___! | | |
- ☞ Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.
- | | |
|--|-------|
| 6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ? | !___! |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | !___! |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? | !___! |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? | !___! |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ? | !___! |

APPRENTISSAGE

☞ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

- | | | | | |
|------------|---------|----|-----------|-------|
| 11. Cigare | [citron | ou | [fauteuil | !___! |
| 12. fleur | [clé | ou | [tulipe | !___! |
| 13. porte | [ballon | | [canard | !___! |

Répéter les 3 mots.

ATTENTION ET CALCUL

☞ Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

- | | |
|--------|-------|
| 14. 93 | !___! |
| 15. 86 | !___! |
| 16. 79 | !___! |
| 17. 72 | !___! |
| 18. 65 | !___! |

☞ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

RAPPEL

☞ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | |
|------------|---------|----|-----------|-------|
| 19. Cigare | [citron | ou | [fauteuil | !___! |
| 20. fleur | [clé | ou | [tulipe | !___! |
| 21. porte | [ballon | | [canard | !___! |

LANGAGE

- | | | |
|--|--------------------|-------|
| 22. quel est le nom de cet objet? | Montrer un crayon. | !___! |
| 23. Quel est le nom de cet objet | Montrer une montre | !___! |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » | | !___! |

☞ Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :

- | | |
|---|-------|
| 25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. | !___! |
| 26. Pliez-la en deux. | !___! |
| 27. et jetez-la par terre ». | !___! |

☞ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

- | | |
|---------------------------------|-------|
| 28. «faites ce qui est écrit ». | !___! |
|---------------------------------|-------|

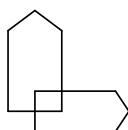
☞ Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :

- | | |
|---|-------|
| 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » | !___! |
|---|-------|

PRAXIES CONSTRUCTIVES.

☞ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

- | | |
|---|-------|
| 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ». | !___! |
|---|-------|



SCORE TOTAL (0 à 30) **!___!**

Annexe 5 : Échelle clinique de démence (CDR : Clinical Dementia Rating Scale).

Echelle clinique de démence (CDR) selon Hughes [Br J Psychiatry 1982; 140: 566-72]

	Mémoire	Orientation	Jugement - résolution de problèmes	Habiletés sociales	Famille et loisirs	Soins personnels
Normale CDR 0	Mémoire intacte ou légers oublis occasionnels	Bonne orientation	Résout des problèmes quotidiens (et des aspects monétaires) sans difficulté ; bon jugement en accord avec le fonctionnement passé	Autonomie inchangée pour le travail, la vie sociale	Vie à la maison, activités et intérêts maintenus	Indépendance totale.
Démence incertaine CDR 0,5	Oublis légers fréquents, rappel partiel des événements, ou oublis bénins	Bonne orientation sauf légère difficulté avec les relations temporelles	Doute quant à sa capacité de résoudre des problèmes, à retrouver des similitudes et différences	Doute ou légère difficulté pour ces activités	Vie à la maison, activités et intérêts légèrement diminués	Indépendance totale
Démence légère CDR 1	Atteinte modérée de la mémoire ; plus marquée pour les faits récents et qui interfère avec les activités de la vie quotidienne	Difficulté modérée avec les relations temporelles ; orienté pour l'espace et les personnes à l'examen mais peut présenter une désorientation géographique.	Difficulté modérée à composer avec des situations complexes et avec les similitudes et différences ; jugement social conservé	Difficulté modérée pour certaines de ces activités ; peut paraître superficiellement normal	Difficulté légère mais certaine aux AVQ ; abandon des tâches et des passe-temps plus complexes	A besoin d'un peu d'aide à l'initiation
Démence modérée CDR 2	Atteinte sévère de la mémoire : seule le matériel «surappris» est retenu; nouveau matériel rapidement perdu	Généralement désorienté dans le temps et souvent dans l'espace	Difficulté sévère à composer avec des problèmes à voir les similitudes et différences , jugement social généralement mauvais	Ne prétend pas être indépendant: paraît suffisamment bien pour qu'on puisse croire à son indépendance hors du foyer.	Maintien des activités simples seulement ; intérêts très limités et peu soutenus	A besoin d'assistance pour l'habillement, l'hygiène, et l'organisation des effets personnels
Démence sévère CDR 3	Atteinte sévère de la mémoire : seulement quelques îlots de mémoire préservés	Ne réagit qu'à son nom seulement	Incapable de porter un jugement ou de résoudre des problèmes	Ne prétend pas être indépendant : paraît trop malade pour entreprendre des activités en dehors de la maison	Aucune activité significative en dehors de sa chambre	A besoin de beaucoup d'aide pour ses soins personnels ; souvent incontinent

Un entretien semi-structuré du patient et d'un proche permet d'évaluer 6 axes : 1. Mémoire ; 2. Orientation ; 3. Jugement, résolution de problèmes ; 4. Comportement social ; 5 Comportement à la maison ; 6. Soins personnels. Chaque axe est coté séparément de 0-3, la mémoire « M » étant l'axe principal, les autres axes, les axes secondaires. Si ≥ 3 des axes secondaires ont le même score que « M », le score de l'échelle CDR est celui de « M ». Si ≥ 3 des axes secondaires ont un score inférieur ou supérieur à « M », le score de l'échelle CDR est celui de la majorité des axes secondaires. Si 3 des axes secondaires sont d'un côté de « M », et 2 de l'autre le score de l'échelle CDR est celui de « M ».

Deux autres stades ont été ajoutés :

I. CDR 4 : Démence profonde:

Langage habituellement inintelligible ou inapproprié. Incapable d'exécuter des instructions simples ou de comprendre les consignes.
Ne reconnaît qu'occasionnellement son conjoint ou l'aidant. Utilise ses doigts plus que les ustensiles, nécessite une assistance importante.
Capable de faire quelques pas avec aide ; habituellement cloué au fauteuil ; sort rarement de son domicile ou de sa résidence.
Des mouvements sans but sont fréquents.

II. CDR 5 : Démence terminale :

Aucune réponse ; compréhension nulle.
Ne reconnaît personne. Doit être alimenté, peut nécessiter une sonde gastrique et/ou troubles de la déglutition.
Incontinence totale. Grabataire, ne peut s'asseoir ou se tenir debout, présence de contractures.

AUTEUR : Nom : PATIN

Prénom : Lucas

Date de soutenance : 22 octobre 2021

Titre de la thèse : Quantification par IRM de la surcharge ferrique des noyaux gris centraux : corrélation avec l'atrophie cérébrale et les performances cognitives dans la maladie d'Alzheimer à début précoce.

Thèse - Médecine - Lille « 2021 »

Cadre de classement : Neuroradiologie

DES + spécialité : *Radiologie et Imagerie Médicale*

Mots-clés : Quantification du fer, Maladie d'Alzheimer, EOAD, Performances cognitives, Atrophie cérébrale, QSM.

Introduction : De multiples études ont souligné l'importance de la dyshoméostasie du fer dans la maladie d'Alzheimer (MA), notamment une accumulation du fer dans les noyaux gris centraux, mais sa répartition en fonction des sous-types cliniques reste à étudier.

Matériel et Méthodes : Les patients ont bénéficié d'un protocole IRM (3 Teslas) de manière prospective incluant une séquence 3D Écho de Gradient multi-échos permettant la quantification du fer via des cartes QSM (Quantitative Susceptibility Mapping) à l'échelle du voxel ou au sein de 7 régions d'intérêt, comprenant des noyaux gris centraux et des structures limbiques. L'atrophie cérébrale a été évaluée par analyse du cortex hippocampique et cérébral sur une séquence 3DT1. Les performances cognitives ont été mesurées par une batterie de tests neuropsychologiques effectués en fonction du score MMS. Les associations des valeurs de QSM avec l'atrophie, les performances cognitives et le génotype APOE ϵ 4 ont été calculées par des modèles linéaires généralisés.

Résultats : 68 patients ont été inclus. Un pattern d'atrophie limbique préférentiel était associé à des valeurs de QSM élevées dans les régions hippocampiques et amygdaliennes, tandis qu'un pattern d'atrophie épargnant relativement les hippocampes était associé à des valeurs de QSM élevées dans des subdivisions thalamiques et striatales. Des valeurs de QSM élevées dans le thalamus et le putamen étaient par ailleurs associées, indépendamment du pattern d'atrophie cérébrale, à des performances basses aux tests des fonctions visuo-spatiales et du langage. Aucune association avec le génotype APOE ϵ 4 n'a été mise en évidence.

Conclusion : Dans cette population EOAD, il existe une corrélation entre le pattern d'atrophie cérébrale et l'hétérogénéité de répartition du fer dans les noyaux gris et les structures limbiques. Cette hétérogénéité est par ailleurs corrélée aux performances cognitives indépendamment du pattern d'atrophie.

Composition du Jury :

Président : Professeur Jean-Pierre PRUVO

Assesseurs : Professeur Sébastien VERCLYTTE, Docteur Yaohua CHEN

Directeur de thèse : Docteur Grégory KUCHCINSKI