



Article scientifique

Article

2018

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

L'atrophie du lobe temporal mésial détectée par IRM en tant que biomarqueur de la maladie d'Alzheimer

Elsiddig, Aliaa Ahmed Ibnidris; Grosu, Claire Julie; Ferrer Soler, Cecilia; Scheffler, Max; Cotta Ramusino, Matteo; Trombella, Sara; Gold, Gabriel; Boccardi, Marina; Frisoni, Giovanni

How to cite

ELSIDDIG, Aliaa Ahmed Ibnidris et al. L'atrophie du lobe temporal mésial détectée par IRM en tant que biomarqueur de la maladie d'Alzheimer. In: Revue médicale suisse, 2018, vol. 14, n° 620, p. 1716–1720.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:114046>

L'atrophie du lobe temporal méstral détectée par IRM en tant que biomarqueur de la maladie d'Alzheimer

ALIAA AHMED IBNIDRIS ELSIDDIG^{a,b}, CLAIRE GROSU^{a,b}, Dr CECILIA FERRER SOLER^c, Dr MAX SCHEFFLER^d, Dr MATTEO COTTA RAMUSINO^b, SARA TROMBELLA^{b,e}, Drs GABRIEL GOLD^f, MARINA BOCCARDI^b et GIOVANNI B. FRISONI^{b,c,f}

Rev Med Suisse 2018; 14: 1716-21

Ces dernières années, des découvertes significatives ont été faites au niveau de la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer (MA), ainsi que dans le développement des techniques capables de visualiser *in vivo* les différents stades et la progression de la maladie. On sait actuellement que la MA entraîne des modifications au niveau neurobiologique bien des années avant que les premiers symptômes n'apparaissent. L'atrophie du lobe temporal méstral – contenant les structures anatomiques engagées dans la mémoire déclarative – est l'un des biomarqueurs pouvant nous aider à prédire que les patients avec un déficit cognitif léger sont plus à risque de progresser vers la démence. L'évaluation de l'atrophie du cortex cingulaire postérieur et du précunéus, autres centres clés du réseau de la mémoire déclarative, peut aussi constituer un complément utile.

MRI of medial-temporal atrophy as a biomarker for Alzheimer's disease

Significant progresses have been made in the understanding of the pathological mechanisms of Alzheimer's disease (AD) and in developing tools enabling to detect its stages and its progression in vivo. At present, we know that the changes in AD pathophysiology occur many years before its clinical manifestations. Atrophy of the medial temporal lobe – containing anatomical structures essential for declarative memory, mostly impaired in AD – is one of the biomarkers detectable by magnetic resonance which can help us to predict the progression to dementia in patients with mild cognitive impairment. The atrophy assessment of the posterior cingulate cortex and the precuneus, other key hubs of the declarative memory network, can also be a useful complement.

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer (MA) est la pathologie la plus fréquente conduisant à la démence chez les personnes âgées et touche environ 47,5 millions de personnes dans le monde. L'un des objectifs actuels de la communauté scientifique est d'établir un diagnostic précoce, bien avant la présentation des premiers signes cliniques de la maladie, afin d'anticiper la prise en charge et par conséquent d'améliorer la qualité de vie des malades.

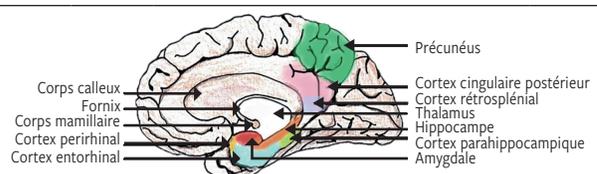
Les recherches dans ce domaine ont été amorcées par l'étude d'un cas célèbre – celui d'Henry Molaison – qui a contribué sensiblement à la compréhension des mécanismes de la mémoire. Plus connu sous l'acronyme de H.M., ce patient épileptique chronique a subi une résection du lobe temporal méstral bilatéral. Ayant comme objectif principal le traitement de l'épilepsie du patient H.M., l'opération de résection menée par William Scoville¹ a permis de supprimer les symptômes de cette maladie, mais a provoqué une amnésie antérograde sévère. Ce cas particulier a été l'un des premiers à mettre en évidence une connexion directe entre la mémoire et les structures du lobe temporal méstral. Cette évidence a été appuyée plus tard par les études de Brenda Milner.²

Compte tenu de l'importance du lobe temporal méstral (figure 1)³ comme zone responsable de certains mécanismes liés à la mémoire, la recherche sur la maladie d'Alzheimer s'est naturellement orientée vers l'exploration de cette région cérébrale. Des années de recherche sur les modèles de l'homme et du singe ont conclu que la fonction principale du lobe temporal méstral est la mémoire déclarative, c'est-à-dire la forme explicite de la mémoire qui inclut la mémoire épisodique et sémantique. Le circuit de Papez⁴ est impliqué dans l'expression des émotions et joue un rôle important dans la

^a Faculté des sciences, Master en neurosciences, Université de Genève, Rue du Général-Dufour 24, 1211 Genève, ^b Laboratoire de neuroimagerie du vieillissement (LANVIE), Département de psychiatrie, HUG, Chemin du Petit-Bel-Air 2, 1225 Chêne-Bourg, ^c Unité de psychiatrie gériatrique, Département de santé mentale et de psychiatrie, HUG, Chemin du Petit-Bel-Air 2, 1225 Chêne-Bourg, ^d Division de radiologie, Département de radiologie et informatique médicale, HUG, Chemin du Pont-Bochet 3, 1226 Thônex, ^e Laboratoire de neuroimagerie et de traceurs moléculaires innovants (NIMTlab), Département de radiologie et informatique médicale, Université de Genève, Rue Gabrielle Perret-Gentil 4, 1211 Genève, ^f Service de gériatrie, Réhabilitation et gériatrie, Département de médecine interne générale, HUG, Chemin du Pont-Bochet 4, 1226 Thônex
aliaa.ahmed@etu.unige.ch | claire.grosu@gmail.com
cecilia.ferrersoler@hug.ch | max.scheffler@hcuge.ch
matteo.cottaramusino01@universitadipavia.it | sara.trombella@unige.ch
gabriel.gold@hcuge.ch | marina.boccardi@unige.ch
giovanni.frisoni@hcuge.ch

FIG 1 Structures anatomiques du lobe temporal méstral

Structures incluant les régions limbiques et paralimbiques, et du lobe pariétal. Celles-ci sont impliquées dans l'apprentissage, la consolidation et le rappel des informations déclaratives.



consolidation de la mémoire déclarative (à long terme). C'est ce circuit qui est atteint⁵ chez les individus souffrant d'une MA.

S'appuyant sur ces découvertes, des protocoles d'investigation ont été élaborés pour soutenir le diagnostic de la MA qui a été, pendant longtemps, seulement basé sur les caractéristiques cliniques. Les techniques d'investigation reposant sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont traditionnellement été utilisées pour exclure d'autres causes intracrâniennes de démence (hydrocéphalie à pression normale, tumeur, saignement, etc.) plutôt que pour confirmer directement un diagnostic qui suspecte la MA. Ces dernières années, mesurer l'atrophie du lobe temporal mésial à partir de l'IRM a permis d'augmenter la confiance dans le diagnostic de la MA. L'atrophie est presque invariablement présente dans la MA, donc sa positivité augmente la confiance dans le diagnostic et donne des informations pronostiques sur l'état et la progression de la maladie. Cependant, il faut avoir à l'esprit que

l'atrophie médio-temporale n'est pas spécifique de la MA car elle caractérise aussi d'autres maladies neurodégénératives, comme la démence fronto-temporale.⁶

ÉVALUER L'ATROPHIE DES HIPPOCAMPES EN ROUTINE CLINIQUE

En 1992, Philip Scheltens a mis en place une échelle prenant en compte le degré d'atrophie des lobes temporaux médiaux visualisés à l'IRM cérébrale (**tableau 1**). Cette échelle permet d'identifier les patients ayant une MA avec une sensibilité de 81%⁷ et est considérée comme l'un des biomarqueurs les plus valables pour la MA.⁸ Un haut degré d'atrophie du lobe temporal mésial augmente la confiance que le patient a une maladie neurodégénérative et probablement la MA. Une analyse a pu estimer que la sensibilité de l'atrophie du lobe temporal mésial, chez les patients avec un déficit cognitif léger (MCI) évoluant vers une démence, était de 73% et la spécificité de

TABLEAU 1 Classement de l'atrophie du lobe temporal mésial

Gradation chez cinq patients différents selon l'échelle visuelle de Scheltens, un outil d'emploi pratique dans la routine clinique quotidienne et suffisamment informatif pour le clinicien.

LCT: largeur de la corne temporale; LFC: largeur des fissures choroïdiennes; TFH: taille de la formation hippocampique.

↑ = augmenté, ↓ = diminué, N = normal

Score	Largeur des fissures choroïdiennes	Largeur de la corne temporale	Taille de la formation hippocampique	Evaluation visuelle
0	N	N	N	
1	↑	N	N	
2	↑↑	↑	↓	
3	↑↑↑	↑↑	↓↓	
4	↑↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	

81%.⁹ L'évaluation visuelle du degré d'atrophie du lobe temporal mésial est donc une méthode sensible pour prévoir l'évolution possible du MCI vers une démence d'Alzheimer.¹⁰

Il est important de noter que différents sous-types de la MA ont été reconnus, basés sur la distribution des enchevêtrements neurofibrillaires et sur le degré d'atrophie dans certaines régions du cerveau: la MA typique, la MA avec l'hippocampe épargné, la MA avec prédominance limbique (PL), et la MA présénile à prédominance pariétale. Selon une étude de Whitwell et coll., en 2012,¹¹ les cas de MA typiques montrent une plus grande atrophie dans le lobe temporo-pariétal, dans le lobe temporal mésial, ainsi que dans le lobe frontal, l'insula et le précunéus. D'autre part, la perte de matière grise dans la MA avec l'hippocampe épargné était moins importante dans le lobe temporal mésial que dans les lobes temporo-pariétaux, le précunéus et l'insula. L'atrophie pour les cas PL était principalement axée sur le lobe temporal mésial, en particulier l'hippocampe et le cortex entorhinal.

Concernant l'aspect clinique, bien que tous ces sous-types présentent une altération de la mémoire, sa sévérité dépend du degré d'implication de l'hippocampe: les patients dont l'hippocampe est épargné sont moins affectés que les autres. De plus, les patients dont l'hippocampe est épargné ont tendance à être plus jeunes que ceux ayant une PL.¹² Ces différents sous-types de la MA sont déterminés par la densité des enchevêtrements neurofibrillaires qui peuvent s'accompagner d'une neurodégénérescence, celle-ci peut être visualisée par l'échelle de Scheltens, ainsi que par une autre échelle visuelle proposée par Koedam et coll., en 2011.¹³ Cette échelle permet de visualiser l'atrophie des lobes pariétaux y compris du précunéus et l'estimation de l'atrophie se base sur différents plans d'imagerie cérébrale (tableau 2): au plan sagittal para-mésial, on observera un agrandissement du sulcus cingulaire postérieur et du sulcus pariéto-occipital ainsi qu'une atrophie du précunéus gauche et droit. Sur le plan axial, on observe l'agrandissement du sulcus cingulaire postérieur et la dilatation des sulci dans les lobes pariétaux. Puis, sur le plan

coronal, on observe un agrandissement des sulci des lobes pariétaux et du sulcus pariéto-occipital.

En combinant plusieurs techniques, la prédiction du diagnostic est plus précise.

OUTILS DE SEGMENTATION POUR DES MESURES QUANTITATIVES DU VOLUME DES HIPPOCAMPES

Individuellement, il est difficile de savoir si un volume est considéré comme pathologique ou normal car il n'y a pas toujours de correspondance entre le volume absolu du lobe temporal mésial et les performances cognitives. Ainsi, des sujets peuvent avoir des troubles cognitifs très invalidants, tout en ayant un volume des lobes temporaux mésiaux identique à celui des sujets sains du même groupe d'âge. Il faut donc rapporter le volume des structures cérébrales au volume total du cerveau, au volume intracrânien, et le comparer avec le volume d'une population saine du même âge. A savoir que le sexe et l'éducation influencent également le rapport entre le volume cérébral mesuré et la performance cognitive.

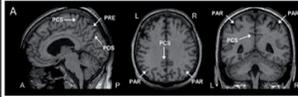
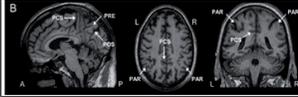
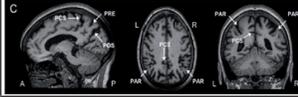
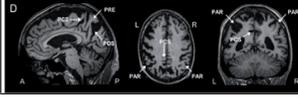
Afin d'avoir une appréciation de l'atrophie plus précise que celle estimée visuellement, il est possible de recourir à une quantification du volume des hippocampes: par segmentation et volumétrie (figure 2). Il existe deux façons de segmenter les images obtenues par résonance magnétique: la segmentation manuelle, considérée comme la référence, et la segmentation automatique impliquant un gain de temps. Ainsi, la dernière technique de segmentation est plus adaptée aux contextes de routine clinique mais elle requiert des compétences technologiques.

La segmentation manuelle consiste à dessiner une délimitation précise des régions d'intérêt sur chaque coupe d'IRM. Ceci se fait habituellement sur des coupes reconstruites à partir d'une série isotropique en orientation coronale oblique, dans le court axe de l'hippocampe avec ses limites clairement

TABLEAU 2

Classement de l'atrophie pariétale selon l'échelle visuelle de Koedam

Classement chez les patients avec une démence de type Alzheimer confirmée.

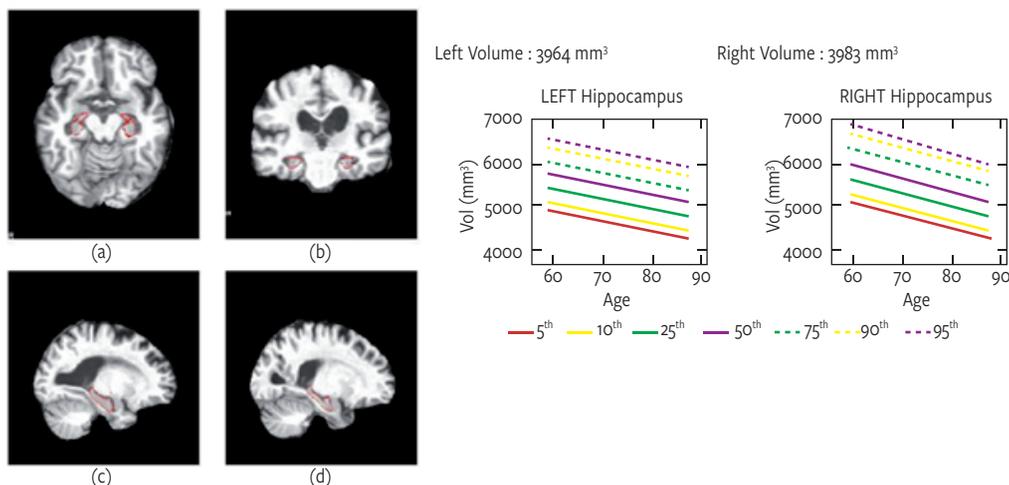
Score	Atrophie pariétale (PAR)	Atrophie du précunéus (PRE)	Agrandissement du sulcus cingulaire postérieur (PCS)	Agrandissement du sulcus pariéto-occipital (POS)	Evaluation visuelle
0	Aucune	Aucune	Sulcus proche	Sulcus proche	
1	Légère	Légère	Léger	Léger	
2	Modérée	Modérée	Modéré	Modéré	
3	Sévère	Sévère	Sévère	Sévère	

(Adapté de réf.¹³).

FIG 2

Segmentation des structures du cerveau sur imagerie par résonance magnétique

Homme de 71 ans ayant une maladie d'Alzheimer au stade de démence et montrant une atrophie de l'hippocampe. Ce patient a été recruté pour l'Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) et une segmentation de l'hippocampe a été réalisée en utilisant l'algorithme AdaBoost via NeuGrid. (a) vue axiale, (b) vue coronale, (c) vue sagittale droite, (d) vue sagittale gauche. La ligne rouge délimite les limites anatomiques de l'hippocampe selon le protocole d'harmonisation pour la segmentation manuelle de l'hippocampe (HarP) que l'algorithme AdaBoost utilise.¹⁵ Les volumes des deux hippocampes (points noirs) sont situés dans un graphique ayant des lignes de percentile représentant la distribution normale des sujets sans troubles cognitifs. Les lignes colorées dans les graphiques du côté droit représentent les seuils de percentile des sujets sains de l'ADNI.



visibles. Cependant, cette méthode est considérée comme subjective car elle implique une variabilité intra- et interindividuelle.¹⁴ L'absence d'un protocole commun pour la segmentation manuelle a conduit récemment à l'élaboration d'une méthode harmonisée,¹⁵ basée sur des instructions détaillées pour la bonne reconnaissance des contours, améliorant la variabilité entre différents laboratoires.¹⁶ Ce protocole harmonisé (HarP), qui a tenu compte des douze protocoles de segmentation manuelle les plus répandus dans la littérature, a donc réduit l'hétérogénéité dans la détermination des repères anatomiques¹⁴ et a optimisé l'estimation du volume hippocampique.^{14,17} L'HarP est actuellement la référence pour la segmentation manuelle, pas seulement pour les chercheurs travaillant sur la MA, mais également pour toute application clinique.

Les segmentations automatiques sont également largement utilisées et permettent une évaluation précise, rapide et économique. Dans ce cas, les scans IRM sont analysés par un programme qui reconnaît et définit automatiquement les limites anatomiques et tient également compte de possibles artefacts sur les images sources.¹⁸ Les recommandations de l'HarP peuvent être reprises dans la segmentation automatique, faisant d'elle une méthode fiable et reproductible.¹⁹ Parmi les régions du cerveau atteintes dans la MA, l'une des plus faciles à segmenter se trouve être l'hippocampe, car ses délimitations sont bien évidentes sur les séquences pondérées en T1. La segmentation automatique de l'hippocampe est en train de se développer devant une attente clinique croissante, dans l'optique d'améliorer la fiabilité des diagnostics fournis.¹² Dans la segmentation manuelle, la volumétrie est obtenue en comptant les voxels présents dans une surface tracée et en les multipliant par l'épaisseur de la coupe. La segmentation automatique évite des phénomènes d'extrapolation grâce au traçage continu des contours d'une structure.

Simultanément à l'avancé des techniques en neuroimagerie, le clinicien se voit maintenant dans la possibilité d'utiliser des portails web, tels que NeuGrid (<https://neugrid4you.eu/>), afin d'analyser des images IRM obtenues et pour avoir un soutien dans l'avancement d'un diagnostic. NeuGrid met à disposition plusieurs algorithmes de volumétrie automatique tels qu'Adaptive Boosting (AdaBoost), FreeSurfer et Learning Embeddings Atlas Propagation (LEAP). Ces algorithmes traitent les informations volumétriques de différentes manières: soit en réalisant tout d'abord une segmentation des hippocampes, puis un calcul de volume standardisé en utilisant le volume intracranial (par exemple: FreeSurfer and LEAP); soit en enregistrant d'emblée une image morphométrique du cerveau entier pour les comparer ensuite à un cerveau « modèle » (AdaBoost). Ces outils permettent donc une segmentation automatique rapide des images IRM avec un output complet des mesures volumétriques de la région d'intérêt, à l'occurrence l'hippocampe.

CONCLUSION

La mise au point des méthodes non invasives dans l'évaluation de l'atrophie du lobe temporal mésial et de l'hippocampe a permis une avancée dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA). L'échelle visuelle de Scheltens pour évaluer l'atrophie du lobe temporal mésial, ainsi que l'échelle de Koedam pour évaluer l'atrophie du lobe pariétal, sont des techniques utilisées en routine clinique. Les techniques de volumétrie quantitative quant à elles deviendront des outils de routine dans un futur proche. En effet, le temps gagné grâce à la segmentation automatique d'images IRM de haute résolution et isotropiques y contribuera. L'atrophie du lobe temporal mésial, évaluée semi-quantitativement ou quantitativement sur un scan IRM, est en corrélation avec la gravité d'une MA et est maintenant considérée comme un biomar-

queur capable d'aider dans le diagnostic précoce de cette maladie, en stade prodromal.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'atrophie du lobe méstral temporal visible par imagerie IRM est l'un des biomarqueurs les plus performants pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer et permet aussi de surveiller sa progression
- De nos jours, les progrès faits dans l'imagerie par résonance magnétique, ainsi que dans la segmentation manuelle et automatique du lobe temporal méstral et plus particulièrement des hippocampes, facilitent le travail diagnostique
- L'harmonisation des techniques de segmentation permet aux cliniciens et chercheurs de se baser sur des protocoles standardisés et ainsi faire avancer les recherches basées sur de grandes cohortes de patients

1 Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20:11-21.
 2 Milner B. Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clin Neurosurg* 1972;19:421-46.
 3 Purves D, Cabeza R, Huettel SA, et al. *Cognitive Neuroscience*. Sunderland: Sinauer Associates, Inc. 2008.
 4 * Vann SD, Nelson AJ. The

mammillary bodies and memory: more than a hippocampal relay. *Prog Brain Res* 2015;219:163-85.
 5 * Nestor PJ, Fryer TD, Hodges JR. Declarative memory impairments in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage* 2006;30:1010-20.
 6 Galton CJ, Gomez-Anson B, Antoun N, et al. Temporal lobe rating scale: application to Alzheimer's disease and

frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:165-73.
 7 * Scheltens PH, Leys D, Barkhof F, 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* 1992;55:967-72.
 8 * Ten Kate M, Barkhof F, Boccardi M, et al. Clinical validity of medial temporal atrophy as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging* 2017;52:167-82.
 9 Yuan Y, Gu ZX, Wei WS. Fluoro-deoxyglucose - positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Am J Neuroradiol* 2009;30:404-10.
 10 * Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, et al. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:67-77.
 11 Whitwell J, Dickson D, Murray M, et al. Neuroimaging correlates of pathologically-defined atypical Alzheimer's disease (P05.049). *Neurol* 2012;78(Suppl.1):P05-049.
 12 Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, et al. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2011;10:785-96.
 13 * Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, et al. Visual assessment of

posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol* 2011;21:2618-25.
 14 Boccardi M, Ganzola R, Bocchetta M, et al. Survey of protocols for the manual segmentation of the hippocampus: preparatory steps towards a joint EADC-ADNI harmonized protocol. *J Alzheimers Dis* 2011;26:61-75.
 15 * Boccardi M, Bocchetta M, Apostolova LG, et al. Delphi definition of the EADC-ADNI Harmonized Protocol for hippocampal segmentation on magnetic resonance. *Alzheimers Dement* 2015;11:126-38.
 16 * Frisoni GB, Jack CR, Bocchetta M, et al. The EADC-ADNI Harmonized Protocol for manual hippocampal segmentation on magnetic resonance: evidence of validity. *Alzheimers Dement* 2015;11:111-25.
 17 Frisoni G, Jack C. Harmonization of magnetic resonance-based manual hippocampal segmentation: a mandatory step for wide clinical use. *Alzheimers Dement* 2011;7:171-4.
 18 * Ashton EA, Riek JK, Molinelli L, et al. A method for fully automated measurement of neurological structures in MRI. *Medical Imaging* 2003:1125-34. International society for optics and photonics.
 19 * Chincarini A, Sensi F, Rei L, et al. Integrating longitudinal information in hippocampal volume measurements for the early detection of Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2016;125:834-47.

* à lire

** à lire absolument

GLOSSAIRE

Démence d'Alzheimer

Les démences se désignent par des troubles cognitifs et comportementaux qui affectent significativement les activités quotidiennes. Il existe plusieurs types de démence dont celle d'Alzheimer qui est la forme touchant le plus d'individus. Selon les critères du National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINCDS) et l'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRD), la démence d'Alzheimer est caractérisée par des troubles progressifs et non réversibles de la mémoire et d'autres domaines cognitifs. La progression des symptômes peut mener à des changements dans le comportement et la personnalité, à une réduction des capacités cognitives dans la prise de décisions et à des troubles du langage.

Maladie d'Alzheimer

Lors de l'histologie, il est souvent observé une présence de plaques dont la plupart contiennent un dépôt d'amyloïde- β , une protéine mal repliée, dérivée du catabolisme pathologique de son précurseur. A cause de l'effet toxique de l'amyloïde- β ces plaques sont associées majoritairement à une perte neuronale et synaptique. Egalement, des enchevêtrements neurofibrillaires de protéines hyperphosphorylées peuvent apparaître, cette fois-ci, à l'intérieur des neurones déformant l'architecture de ce dernier. Par conséquent, les neurones ne peuvent plus fonctionner correctement et une perte au niveau de la connexion neuronale s'ensuit, ainsi que la mort neuronale. Il s'agit d'un processus de neurodégénérescence.

La maladie d'Alzheimer se définit par ces caractéristiques pathologiques qui sont présentes avant même l'expression des symptômes cliniques et sont importantes pour le diagnostic.

Biomarqueur

Un biomarqueur est un indicateur mesurable in vivo (fluides biologiques, imagerie, etc.) du processus physiopathologique sous-jacent de la maladie étudiée. Cela nous permet de poser un diagnostic précoce et de suivre la réponse aux médicaments. Les biomarqueurs sont développés et validés par des processus de validation analytiques, ainsi que par la démonstration de leur utilité clinique.¹

Parmi les biomarqueurs, certains sont liés à la pathophysiologie de la MA, comme la présence de l'amyloïde, d'autres sont moins spécifiques, comme l'atrophie des hippocampes,² mais ils permettent tous d'augmenter la confiance dans le diagnostic ou le pronostic et de surveiller la progression d'une maladie.

Stade préclinique

Le stade préclinique inclut deux catégories de sujets. Le premier groupe inclut les individus porteurs d'une mutation génétique causant la MA qui ne présentent pas encore de symptômes, mais qui développeront la maladie dans le futur (MA présymptomatique). Cela peut s'expliquer par le fait que de rares mutations causant la MA avec une pénétrance complète existent. Le deuxième groupe quant à lui inclut les individus ayant un fonctionnement cognitif normal mais avec des biomarqueurs positifs et donc à risque de développer la maladie (MA asymptomatique). Ce stade est caractérisé par le fait que nous ne savons pas si tous les individus avec des biomarqueurs positifs développeront la maladie jusqu'à son état clinique.

Stade prodromal (ou prédéméntiel)

Le stade prodromal est un stade clinique de la maladie d'Alzheimer où les symptômes commencent à se manifester, surtout au niveau de la mémoire épisodique, et où les biomarqueurs sont positifs. Cependant, l'incapacité à gérer les relations sociales et les activités de tous les jours n'est pas mise en évidence à ce stade de la maladie (c'est-à-dire lors d'un déficit cognitif léger - ou *mild cognitive impairment*, MCI).

Stade démentiel

Le stade démentiel est un stade où les troubles cognitifs englobent la mémoire épisodique, ainsi qu'au moins un autre domaine cognitif avec une sévérité suffisamment importante pour entraver le fonctionnement social et les activités de la vie de tous les jours.

Déficit cognitif léger

Le syndrome de déficit cognitif léger ne présente pas de limitation fonctionnelle, il comporte des présentations et des pathologies sous-jacentes hétérogènes. Jusqu'à 50% des patients atteints d'un déficit cognitif léger amnésique développent la démence d'Alzheimer^{3,4} (ces personnes sont également considérées comme étant au stade de la maladie d'Alzheimer prodromale), 15-25%⁵ ont des maladies neurodégénératives autres que la maladie d'Alzheimer (par exemple la sclérose de l'hippocampe, la dégénérescence lobaire fronto-temporale ou la maladie à corps de Lewy), et les autres ont des changements normaux liés à l'âge.

1 Frisoni GB, Boccardi M, Barkhof F, et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *Lancet Neurol* 2017;16:661-76.

2 Frisoni GB, Laakso MP, Beltramello A, et

al. Hippocampal and entorhinal cortex atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:91.

3 Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, et al. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and

Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging* 2010;31:1275-83.

4 Jack Jr CR, Lowe VJ, Senjem ML, et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild

cognitive impairment. *Brain* 2008;131:665-80.

5 Bennett DA, Wilson RS, Boyle PA, et al. Relation of neuropathology to cognition in persons without cognitive impairment. *Ann Neurol* 2012;72:599-609.