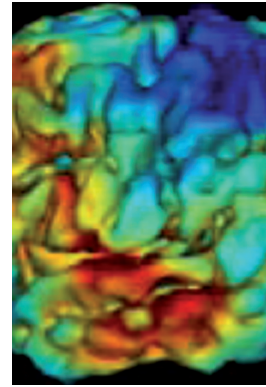


► Depuis une dizaine d'années, la neuro-imagerie a pris une place grandissante dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer. D'abord absente des critères cliniques de diagnostic, elle a ensuite été utilisée pour exclure la présence d'autres pathologies sous-jacentes. Aujourd'hui, l'imagerie est de plus en plus utilisée pour aider au diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer. Au-delà des aspects diagnostiques, les images du cerveau présentent également un intérêt particulier pour mesurer l'évolution de la maladie au cours du temps, par exemple dans le cadre d'études thérapeutiques évaluant l'effet de nouvelles molécules. Enfin, le développement de nouvelles thérapeutiques repose sur une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent cette maladie neurodégénérative, et la neuro-imagerie contribue également à l'évolution de nos connaissances dans ce domaine. Les développements récents de marqueurs amyloïdes (tels que le PiB, *Pittsburgh compound-B*) représentent une avancée considérable, permettant de visualiser les dépôts amyloïdes caractéristiques, jusqu'alors uniquement identifiables *via* des analyses *post-mortem*. ◀

Environ 7 % des personnes de plus de 65 ans, et, au-delà de 75 ans, 13 % des hommes et 20 % des femmes seraient atteints de maladie d'Alzheimer (MA) en France, soit plus de 600 000 personnes à l'heure actuelle, et plus du double dans 10 ans (et 48 millions dans le monde) selon les estimations [1]. Il s'agit d'un problème majeur de santé publique aux conséquences socio-économiques alarmantes, tant au niveau du coût médical et social qu'au niveau psychologique pour les patients et leur entourage. Si les thérapeutiques actuellement disponibles permettent de réduire les symptômes et pourraient ralentir la progression de la maladie, elles ne permettent pas d'en guérir. Cette situation pourrait cependant évoluer rapidement tant les recherches dans ce domaine sont actives.

## Imagerie et cognition (3) La neuro-imagerie au service de la maladie d'Alzheimer

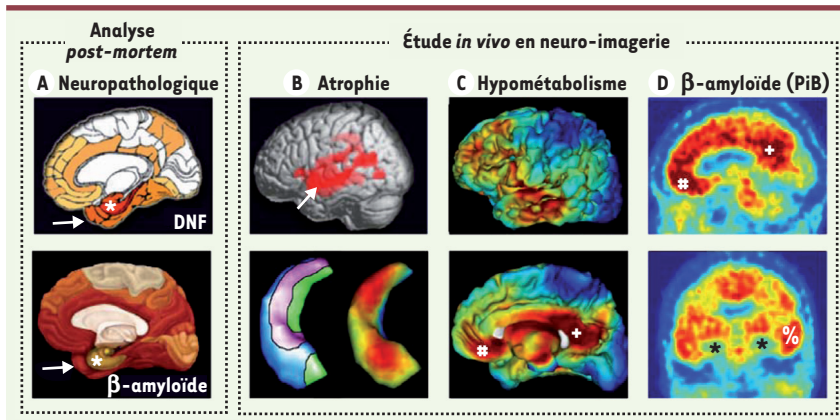
Gaël Chételat



Inserm-EPHE-Université de Caen/  
Basse-Normandie, Unité U923,  
GIP Cyceron, CHU Côte de Nacre,  
Boulevard Henri Becquerel,  
BP 5229, 14074 Caen, France.  
[chetelat@cyceron.fr](mailto:chetelat@cyceron.fr)

Les méthodes d'imagerie les plus utilisées en recherche dans la MA sont l'imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique (pondérée en T1) et la tomographie par émission de positons (TEP) utilisant le 18F-fluoro-2-désoxy-D-glucose (FDG)<sup>1</sup>. La première permet de mesurer les modifications de la taille du cerveau, de la substance grise, et plus précisément des différentes structures cérébrales. La seconde informe sur le fonctionnement cérébral par la mesure du métabolisme de base [31]. L'IRM fonctionnelle (IRMf) d'activation, et plus récemment l'IRMf au repos, sont également utilisées dans cette pathologie pour décrire les perturbations de l'activité cérébrale respectivement associées à la réalisation d'une tâche particulière ou à l'état de repos. Ces mêmes techniques peuvent être également utilisées pour étudier la connectivité fonctionnelle entre différentes régions cérébrales, c'est-à-dire le degré de covariabilité de leur activité. Le tenseur de diffusion est une autre technique utilisant l'IRM et reflétant la connectivité anatomique, c'est-à-dire l'intégrité des fibres de substance blanche reliant les structures entre elles. Enfin, les développements récents de marqueurs amyloïdes (tels que le PiB, *Pittsburgh compound-B*) représentent une avancée considérable, permettant de visualiser des lésions caractéristiques qui jusqu'alors n'étaient identifiables que *via* des analyses *post-mortem*. D'autres techniques sont également utilisées pour mesurer d'autres types d'altérations (électrophysiologiques, activation gliale, hypersignaux de la substance blanche, dépôts ferriques, etc.). Cette multitude de techniques reflète à la fois la complexité de

<sup>1</sup> « Une excellente présentation de l'IRM est disponible sur Wikipédia à laquelle le lecteur pourra se référer et trouver des références bibliographiques étendues et des liens vers de nombreux sites d'enseignement (<http://fr.wikipedia.org>) » (note 1 de [31]).



**Figure 1. Principales altérations cérébrales dans la maladie d'Alzheimer.** A. Les analyses *post-mortem* de cerveaux de patients ont montré que les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) apparaissent en premier lieu dans l'hippocampe (\*) avant de toucher progressivement le néocortex temporal (flèche), les régions pariétales et cingulaires puis l'ensemble du néocortex. Les dépôts  $\beta$ -amyloïdes sont plus diffus et touchent au contraire d'abord le néocortex avant d'atteindre l'hippocampe. Les études de neuro-imagerie réalisées *in vivo* ont montré plusieurs profils décrits ci-après.

**B.** Un profil d'atrophie (en rouge) similaire à la progression des DNF, avec une atteinte prédominante dans la région hippocampique s'étendant progressivement au lobe temporal (flèche), temporo-pariétal et cingulaire (en haut). L'hippocampe n'est pas touchée de façon homogène puisque le champ CA1, représenté en bleu sur la vue tridimensionnelle de l'hippocampe, est particulièrement concerné tandis que les autres champs (subiculum en vert, CA2-4 et gyrus dentelé en magenta) semblent relativement préservés (en bas). **C.** Un profil d'hypométabolisme caractéristique touche en premier lieu les régions associatives postérieures, c'est-à-dire le cortex cingulaire postérieur (+) et temporo-pariétal latéral, puis le cortex frontal médian (\*). **D.** Une répartition cérébrale des dépôts amyloïdes mise en évidence au moyen du TEP-PiB en accord avec les études *post-mortem*, avec une atteinte systématique et prédominante du cortex préfrontal principalement médian (\*), de la région temporo-pariétale (%) et du cortex cingulaire postérieur-précuneus (+), et une préservation relative de l'hippocampe (\*).

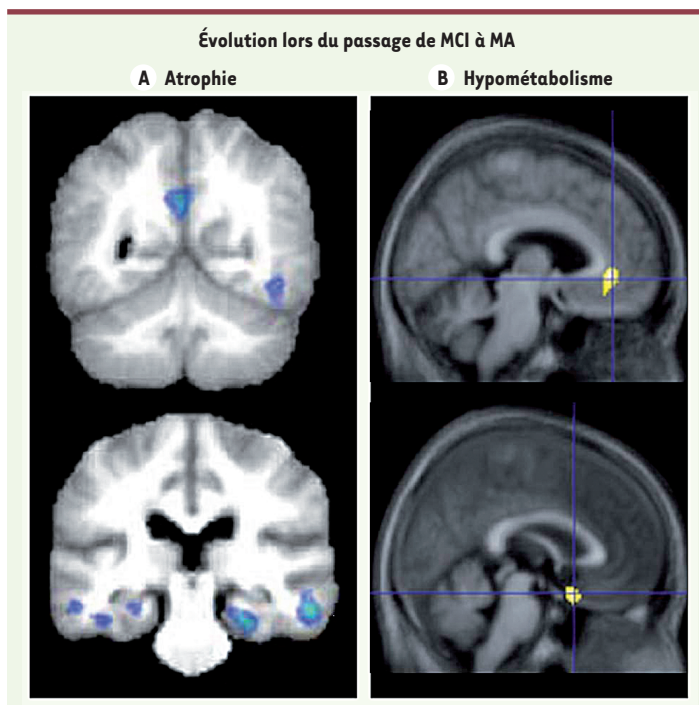
cette maladie et le potentiel de la neuro-imagerie. Nous nous focaliserons cependant ici sur les principales altérations cérébrales décrites dans la MA qui sont, ou pourraient être à court terme, utilisées pour le diagnostic de la maladie.

### Les principales atteintes cérébrales de la maladie d'Alzheimer

Les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques séniles sont les deux lésions cérébrales caractéristiques de la MA décrites depuis plus de 100 ans et utilisées pour le diagnostic *post-mortem* de la maladie. Les premières suivent une progression hiérarchique du lobe temporal médian (qui inclut les cortex entorhinal, périrhinal et parahippocampique, l'hippocampe et l'amygdale) au néocortex temporal avant d'atteindre d'autres aires associatives polymodales puis de toucher l'ensemble du cerveau. Les plaques séniles ont une répartition plus diffuse touchant le néocortex avant l'hippocampe (Figure 1A).

En raison de ces observations, la région hippocampique - et tout particulièrement l'hippocampe - a été principalement étudiée. Les premières études en IRM anatomique ont montré une diminution de la taille, ou atrophie, de cette structure [2-5]. Par la suite, les études plus exploratoires réalisées sur l'ensemble du cerveau avec des techniques automatiques ont montré que l'atrophie prédominait dans la région hippocampique, mais qu'elle s'étendait également à d'autres structures cérébrales. Ces structures incluent le cortex temporal, puis les régions temporo-occipitales, temporo-pariétales, cingulaires antérieures et postérieures, frontales, et, enfin, l'ensemble des aires polymodales associées à l'évolution de la maladie (Figure 1B). L'hypométabolisme mesuré en TEP-FDG (ou l'hypodébit mesuré en tomoscintigraphie qui montre des résultats similaires mais en général moins

accentués), concerne quant à lui principalement le cortex cingulaire postérieur (qui serait le premier touché), le cortex temporo-pariétal, puis des régions frontales avec l'avancée dans la maladie [2, 3, 6] (Figure 1C). Le tenseur de diffusion, de même que les études de connectivité fonctionnelle réalisées en IRMf, ont permis de souligner les altérations des connexions dans la MA, plus particulièrement au niveau du cingulum, du corps calleux, et de certains faisceaux frontaux (pour revues, voir [2, 6, 7]). Les études en IRMf d'activation ont montré que les modifications liées à la MA sont caractérisées non seulement par une diminution de l'activité cérébrale lors de la réalisation d'une tâche, mais aussi par des augmentations par rapport à l'activité de sujets témoins pour une même tâche, reflétant probablement la mise en place de mécanismes de compensation [2, 6, 8]. Il semblerait que ces mécanismes de compensation s'installent d'abord au niveau de l'hippocampe à un stade pré-démontiel voire pré-symptomatique, puis au sein du lobe frontal lors de la progression de la pathologie dans l'hippocampe, se traduisant par une diminution d'activité dans cette structure à un stade plus avancé (voir ci-dessous). Enfin, les études d'imagerie amyloïdes utilisant le PiB retrouvent le profil de répartition cérébrale des dépôts amyloïdes, montrant une atteinte systématique et prédominante du cortex préfrontal (dont le gyrus rectus), de la région temporo-pariétale et du cortex cingulaire postérieur-précuneus [9] (pour revues, voir [2, 8, 10]). La région



**Figure 2. Progression des altérations cérébrales au cours de l'évolution de la maladie du stade pré-démontiel (MCI) au stade démentiel (maladie d'Alzheimer, MA).** À partir d'examen d'imagerie effectués au stade de MCI ainsi qu'au stade de MA, des études ont pu montrer la progression de l'atrophie et de l'hypométabolisme au cours de l'évolution de la maladie. Elles ont montré que l'atrophie s'accroît au niveau de l'hippocampe, du cortex temporal et cingulaire postérieur (A), tandis que l'hypométabolisme s'étend spécifiquement à deux régions orbito-frontales médianes (cortex cingulaire antérieure et subgénéral) (B), lors du passage du stade de MCI au stade de MA (d'après [19, 20]).

hippocampique et le cortex occipital sont peu ou pas impliqués et le thalamus, le cortex sensori-moteur et le cervelet sont constamment préservés (Figure 1D).

### Altérations cérébrales en neuro-imagerie et diagnostic précoce de la MA

Bien que l'atrophie hippocampique soit le marqueur en neuroimagerie le plus communément associé à la MA, cet indice n'est malheureusement pas parfaitement fiable. L'atrophie hippocampique s'observe également dans le vieillissement normal et dans de nombreuses autres pathologies (dépression, autisme, schizophrénie, épilepsie temporale, etc.), ce qui en fait un marqueur peu spécifique de la MA. Insuffisant à lui seul, cet indice améliore cependant le diagnostic lorsqu'il est combiné à d'autres marqueurs (tels que des tests neuropsychologiques et d'autres mesures volumiques notamment [11]). Des travaux récents suggèrent également qu'une exploration plus détaillée de cette structure, distinguant ses différentes sous-parties, pourrait également accroître la sensibilité de cette mesure [12-14] (Figure 1B).

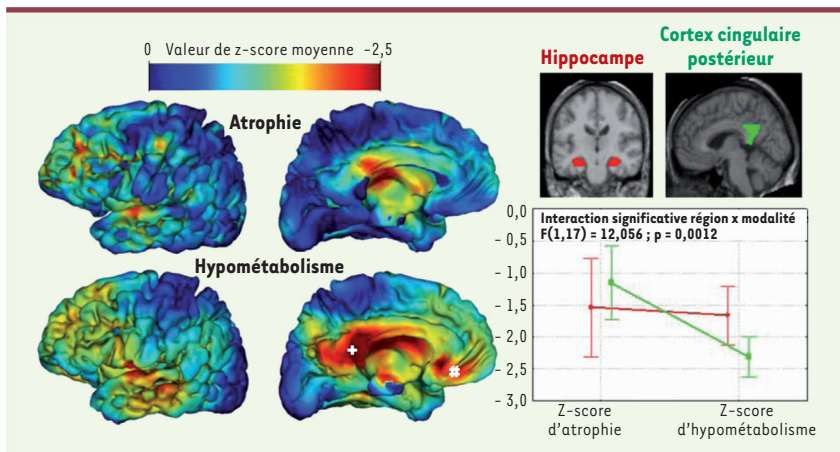
Les résultats obtenus par TEP-FDG sont très encourageants pour le diagnostic précoce de cette maladie. En effet, le profil d'hypométabolisme impliquant le cortex cingulaire postérieur et le cortex temporo-pariétal latéral serait non seulement caractéristique de cette pathologie mais il serait en plus observé à un stade précoce, c'est-à-dire avant le stade clinique de MA [2, 3, 6, 15]. Selon certaines études, ce marqueur serait meilleur que la présence d'atrophie hippocampique et que les tests neuropsychologiques pour prédire l'évolution vers une MA à un stade pré-démontiel [16].

Bien que nous ayons beaucoup moins de recul dans le cas de la TEP-PiB, technique bien plus récente, il est certain qu'en termes diagnostiques

elle constitue un espoir considérable. Elle permettrait de diagnostiquer la maladie non pas indirectement par la mesure de sa conséquence (telle que la perte neuronale qui se traduirait par une atrophie mesurable à l'IRM) mais directement en visualisant l'une des lésions neuropathologiques qui définissent cette maladie, c'est-à-dire les dépôts amyloïdes. La très grande majorité des patients chez lesquels un diagnostic clinique ou *post-mortem* de MA a été posé ont un profil PiB-positif, c'est-à-dire que l'examen cérébral par TEP-PiB montre une fixation importante de ce marqueur dans le néocortex. Un profil PiB-positif similaire à celui des patients atteints de MA est observé chez environ un tiers des sujets âgés asymptomatiques et la moitié des patients qui manifestent un MCI (*mild cognitive impairment*), tandis que les autres n'ont pas ou presque pas de PiB dans le cortex [9, 10]. Nous ne disposons pas à l'heure actuelle d'un recul suffisant pour savoir si un tel profil PiB-positif s'accompagne systématiquement d'une conversion plus ou moins rapide vers la démence. Il est clair que le risque est accru, mais d'autres études seront nécessaires pour évaluer précisément la spécificité et la sensibilité d'une telle mesure, dans l'absolu mais aussi par comparaison aux autres mesures. Il serait ainsi possible de définir le marqueur ou la combinaison de marqueurs offrant le meilleur rapport fiabilité/coût pour le diagnostic de la MA.

### La neuro-imagerie comme marqueur de la progression de la maladie

La mise en évidence d'un marqueur fiable et sensible de la progression de la maladie, qui soit étroitement lié à l'évolution clinique et cognitive, est extrêmement importante notamment pour le développement de nouvelles thérapeutiques. En effet, pour évaluer l'efficacité de nouveaux médicaments, il faut disposer d'outils permettant de détecter un changement dans



**Figure 3. Comparaison directe entre l'atrophie et l'hypométabolisme dans la maladie d'Alzheimer.** Degrés d'atrophie et d'hypométabolisme chez des patients atteints de MA exprimés en Z-scores et projetés sur des vues surfaciques tridimensionnelles d'un cerveau standard. Cette étude illustre l'hétérogénéité régionale du degré relatif des deux processus, avec des régions particulièrement hypométaboliques par rapport au degré d'atrophie (régions cingulaire postérieure - précunéus (+), orbito-frontale (\*), temporale inférieure et pariétale, angulaire et fusiforme), et, à l'opposé, des régions où les deux processus sont

équivalents comme dans l'hippocampe. Une interaction significative est observée entre le degré d'atrophie et d'hypométabolisme dans le cortex cingulaire postérieur *versus* dans l'hippocampe (à droite). Celle-ci indique qu'il existe une différence entre le degré d'hypométabolisme disproportionné par rapport à l'atrophie dans le cortex cingulaire postérieur d'une part, et des degrés d'atrophie et d'hypométabolisme équivalents dans l'hippocampe d'autre part. Ces résultats suggèrent l'intervention de mécanismes différents au sein de ces deux structures, venant soit aggraver, soit compenser, les déficits fonctionnels (d'après [22]).

l'évolution naturelle de la maladie, et, à cet égard, la neuro-imagerie présente un intérêt tout particulier. Plusieurs études ont montré la sensibilité de l'IRM pour détecter l'évolution de l'atrophie au cours du temps, en particulier le taux d'atrophie de l'hippocampe ou de la substance grise globale [17, 18], et ces mesures sont déjà utilisées dans des études thérapeutiques. Plus précisément, il a été montré que, chez les patients MCI, la progression vers la MA s'accompagne spécifiquement d'une augmentation du taux d'atrophie au niveau de l'hippocampe (et particulièrement du champ CA1), du lobe temporal et du cortex cingulaire postérieur (Figure 2A) [12, 19].

Les études en TEP-FDG sont beaucoup moins nombreuses, mais elles semblent indiquer une progression de l'hypométabolisme du cortex cingulaire postérieur et temporo-pariétal postérieur latéral au stade de MCI au lobe frontal au stade de démence [20]. Plus précisément, il semblerait que l'implication des cortex cingulaire antérieur et subgénéral (deux régions orbito-frontales médianes) caractérisent spécifiquement le passage du stade de MCI au stade de MA (Figure 2B).

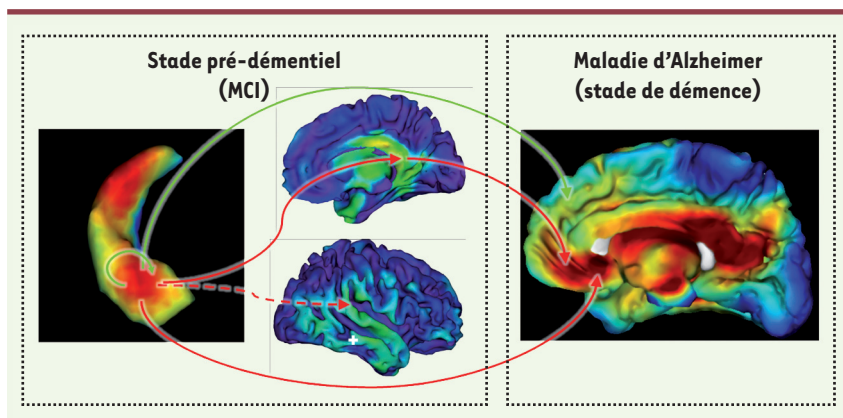
### Les casse-têtes de la neuro-imagerie de la MA : vers une compréhension des mécanismes physiopathologiques

C'est en confrontant les résultats obtenus avec les différentes techniques de neuro-imagerie que des paradoxes émergent pour lesquels on peut proposer des explications potentielles. En effet, l'identification des régions cérébrales les plus atteintes est dépendante des techniques. L'illustration la plus caractéristique en est l'atrophie précoce et marquée de l'hippocampe alors que l'atteinte métabolique de cette structure est relativement discrète [3, 21]. À l'inverse, les régions associatives postérieures - et particulièrement le cortex cingulaire postérieur - sont les premières touchées sur le plan métabolique, alors que leur atteinte structurale et neuropathologique n'est

pas prédominante [3]. La confrontation directe des atteintes cérébrales mesurées en IRM et en TEP-FDG a permis de révéler cette double discordance et d'émettre et de tester des hypothèses quant aux mécanismes sous-jacents [22] (Figure 3). Ainsi, il semblerait que le décalage entre l'atteinte structurale et fonctionnelle de l'hippocampe, ou « paradoxe hippocampique », ne soit pas dû à l'imprécision de la TEP ou à d'autres biais méthodologiques [21, 23], mais reflète la plasticité de cette structure, c'est-à-dire sa capacité à s'adapter, à répondre à l'agression en développant des mécanismes compensatoires (voir ci-dessus et Figure 4). Cette interprétation s'accorde avec les résultats des études IRMf montrant une augmentation de l'activité hippocampique au stade précoce de la maladie (voir ci-dessus).

L'hypométabolisme précoce du cortex cingulaire postérieur pourrait, quant à lui, refléter un phénomène de diaschisis, effet à distance de l'atrophie hippocampique, qui induirait une interruption progressive des projections axonales de cette structure créant une baisse d'activité au niveau de ces projections [3, 22, 24-26] (Figure 4). Or, on sait que l'hippocampe et le cortex cingulaire postérieur sont très fortement interconnectés *via* le cingulum [24]. De façon intéressante, le cingulum est justement décrit comme étant interrompu tôt dans l'évolution de la maladie, ce qui est en faveur de cette hypothèse de diaschisis. De nombreuses études expérimentales renforcent cette hypothèse [7] qui prend de plus en plus de place dans les modèles actuels de la MA [27].





**Figure 4. Modèle illustrant les relations potentielles de cause à effet entre atrophie et fonctionnement cérébral.** Le stade pré-déméntiel de la MA se caractérise par une atrophie marquée de l'hippocampe (à gauche), et plus particulièrement du champ CA1 (en rouge). Cette atteinte aurait pour double conséquence : (1) un hypométabolisme précoce des régions associatives postérieures connectées à l'hippocampe (flèches rouges) de façon probablement indirecte pour la région temporo-pariétale (flèche pointillée) ; et (2) une sur-régulation fonctionnelle au niveau de

l'hippocampe reflétant la mise en place de mécanismes de compensation (flèche verte). Au stade de démence, l'atrophie hippocampique s'étend et s'accroît (à droite). Il en résulte, d'une part une accentuation des phénomènes de disconnexion avec une perturbation de la communication hippocampo-frontale se traduisant par un hypométabolisme des cortex cingulaire postérieur et subgénéral (flèches rouges) ; d'autre part, l'hippocampe ne pouvant plus prendre en charge des mécanismes de compensation, ceux-ci prendraient place au sein du cortex préfrontal (flèche verte).

D'autres modalités pourront peu à peu être intégrées à ce modèle et donner une vision plus complète de l'ensemble des processus impliqués dans cette pathologie et des liens qu'ils entretiennent. Une des questions fondamentales - probablement la plus importante à l'heure actuelle - est celle de l'élément princeps, le facteur qui déclenche la cascade d'événements pathologiques conduisant à la MA [32]. L'hypothèse la plus en vogue est celle de la cascade amyloïde selon laquelle les dépôts amyloïdes (ou plus précisément la forme soluble de cette protéine) représentent l'élément déclencheur [28], mais les preuves sont encore ténues. Le PiB devrait permettre de l'évaluer, même si les premières études analysant les liens amyloïde-atrophie n'apportent pas une réponse tranchée. Il semble exister un lien séquentiel entre dépôts amyloïdes, atrophie hippocampique et déficits mnésiques [29]. Cependant, la nature de ces relations reste obscure. En effet, si l'on s'intéresse plus spécifiquement aux relations locales entre dépôts amyloïdes et atrophie, celles-ci n'existeraient qu'à un stade précoce, et seulement dans les régions où les dépôts amyloïdes sont les plus importants (mais pas dans l'hippocampe) [30]. De plus, les premières études de thérapie amyloïde ont apporté des résultats décevants, suggérant que la réponse en termes de thérapie doit probablement prendre en compte d'autres événements et agir à différents niveaux.

## Conclusion

À l'heure actuelle, les profils d'atrophie, d'hypométabolisme, des dépôts amyloïdes, et de plus en plus des altérations structurales et fonctionnelles de la connectivité sont relativement bien connus. Les mécanismes qui pourraient expliquer ces différents profils sont de mieux en mieux compris. Progressivement, de nouvelles modalités sont intégrées, permettant de mettre en évidence d'autres manifestations de cette pathologie et d'approcher la sensibilité et la spécificité nécessaires pour un diagnostic précoce fiable.

Il est nécessaire de poursuivre les efforts dans ce domaine pour identifier de nouveaux indices plus accessibles et/ou la combinaison d'indices représentant le meilleur compromis entre efficacité et application clinique. Au-delà du diagnostic, la priorité de la recherche est de découvrir des traitements efficaces, et pour cela il reste à déterminer la ou les cibles, c'est-à-dire l'événement princeps de toutes les manifestations pathologiques de cette maladie s'il existe. Il est certain que l'imagerie multimodale ouvre des perspectives d'avenir particulièrement prometteuses pour répondre à cette question. Au-delà de l'association de différentes techniques d'imagerie, l'intégration de différentes disciplines sera probablement indispensable et, face à la complexité de cette maladie ambivalente aux visages multiples, représente certainement la réponse la mieux adaptée. ♦

## SUMMARY

### Neuroimaging Alzheimer's disease: early diagnosis, monitoring, and mechanism understanding

Neuroimaging offers a promising tool for the priority goals of current researches in Alzheimer's disease (AD) including early diagnosis, monitoring the progression of the disease and understanding the underlying mechanisms. The brain profiles of atrophy and hypometabolism associated with AD are well known and they can be used as support for early diagnosis, although the accuracy of each of these biomarkers on its own is not sufficient. An increasing number of studies highlights the relevance of disconnection processes in the development and progression of AD. The recent development of PET tracers such as the Pittsburgh compound (PiB) allowing to

visualize *in vivo* one of the neuropathological lesions characterizing AD (*i.e.* beta-amyloid depositions) offers a unique opportunity to better understand the mechanisms underlying this multifaceted disease. ♦

### CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

### RÉFÉRENCES

1. Helmer C, Pasquier F, Dartigues J. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 288-96.
2. Smith CD. Neuroimaging through the course of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010 ; 19 : 273-90.
3. Chételat G, Desgranges B, Eustache F. Brain profile of hypometabolism in early Alzheimer's disease: relationships with cognitive deficits and atrophy. *Rev Neurol (Paris)* 2006 ; 162 : 945-51.
4. Lehéryc S, Marjanska M, Mesrob L, et al. Magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease. *Eur Radiol* 2007 ; 17 : 347-62.
5. Chételat G, Baron J. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 2003 ; 18 : 525-31.
6. Fouquet M, Villain N, Chételat G, et al. Cerebral imaging and physiopathology of Alzheimer's disease. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2007 ; 5 : 269-79.
7. Catheline G, Periot O, Amirault M, et al. Distinctive alterations of the cingulum bundle during aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2010 ; 31 : 1582-92.
8. Sperling RA, Dickerson BC, Pihlajamaki M, et al. Functional alterations in memory networks in early Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med* 2010 ; 12 : 27-43.
9. Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 2007 ; 68 : 1718-25.
10. Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Pike KE, et al. The ART of loss: Abeta imaging in the evaluation of Alzheimer's disease and other dementias. *Mol Neurobiol* 2008 ; 38 : 1-15.
11. Querbes O, Aubry F, Pariente J, et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain* 2009 ; 132 : 2036-47.
12. Chételat G, Fouquet M, Kalpouzos G, et al. Three-dimensional surface mapping of hippocampal atrophy progression from MCI to AD and over normal aging as assessed using voxel-based morphometry. *Neuropsychologia* 2008 ; 46 : 1721-31.
13. La Joie R, Fouquet M, Mézenge F, et al. Differential effect of age on hippocampal subfields assessed using a new high-resolution 3T MR sequence. *Neuroimage* 2010 ; 53 : 506-14.
14. Gerardin E, Chételat G, Chupin M, et al. Multidimensional classification of hippocampal shape features discriminates Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from normal aging. *Neuroimage* 2009 ; 47 : 1476-86.
15. Chételat G, Desgranges B, de la Sayette V, et al. Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology* 2003 ; 60 : 1374-7.
16. Chételat G, Eustache F, Viader F, et al. FDG-PET measurement is more accurate than neuropsychological assessments to predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment. *Neurocase* 2005 ; 11 : 14-25.
17. Jack CR, Shiung MM, Gunter JL, et al. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology* 2004 ; 62 : 591-600.
18. Fox NC, Schott JM. Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease. *Lancet* 2004 ; 363 : 392-4.
19. Chételat G, Landeau B, Eustache F, et al. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage* 2005 ; 27 : 934-46.
20. Fouquet M, Desgranges B, Landeau B, et al. Longitudinal brain metabolic changes from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2009 ; 132 : 2058-67.
21. Mevel K, Desgranges B, Baron J, et al. Detecting hippocampal hypometabolism in mild cognitive impairment using automatic voxel-based approaches. *Neuroimage* 2007 ; 37 : 18-25.
22. Chételat G, Desgranges B, Landeau B, et al. Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain* 2008 ; 131 : 60-71.
23. Mevel K, Chételat G, Desgranges B, et al. Alzheimer's disease, hippocampus and neuroimaging. *Encephale* 2006 ; 32 : S1149-54.
24. Vann SD, Aggleton JP, Maguire EA. What does the retrosplenial cortex do? *Nat Rev Neurosci* 2009 ; 10 : 792-802.
25. Villain N, Desgranges B, Viader F, et al. Relationships between hippocampal atrophy, white matter disruption, and gray matter hypometabolism in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2008 ; 28 : 6174-81.
26. Villain N, Fouquet M, Baron J, et al. Sequential relationships between gray matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. *Brain* 2011 (sous presse).
27. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, et al. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron* 2009 ; 62 : 42-52.
28. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002 ; 297 : 353-6.
29. Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, et al. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain* 2009 ; 132 : 1310-23.
30. Chételat G, Villemagne VL, Bourgeat P, et al. Relationship between atrophy and beta-amyloid deposition in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2010 ; 67 : 317-24.
31. Coatrieux JL, Velut J, Dillenseger JL, Toumoulin C. De l'imagerie médicale à la thérapie guidée par l'image. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 1103-9.
32. Epelbaum J. Une liaison intraneuronale de peptide bêta-amyloïde et de protéine Tau solubles pour résoudre la question insoluble de la cause première de la maladie d'Alzheimer. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 462-3.

### TIRÉS À PART

G. Chételat

## Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex  
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : ..... Prénom : .....  
Adresse : .....  
Code postal : ..... Ville : .....  
Pays : .....  
Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **De la jaunisse à l'hépatite C, 5 000 ans d'histoire** : 12 € + 3 € de port = **15 € TTC**

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

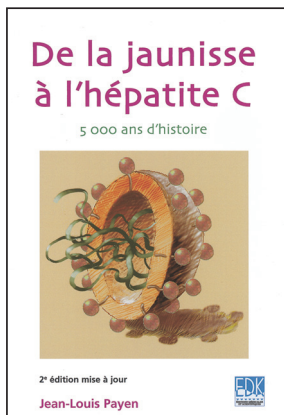
Par chèque, à l'ordre de EDK  
 Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | | |



ISBN : 978-2-8425-4136-1 128 pages