

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1509

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Marie RAFIQ

le 12 MARS 2019

**LE DEFAULT-MODE NETWORK ETUDIE EN IRMF EST-IL
UN BON BIOMARQUEUR DE LA MALADIE D'ALZHEIMER
A UN STADE PRODROMAL ?**

Directeur de thèse : Pr Jérémie PARIENTE

JURY

Monsieur le Professeur	Jean-Marc OLIVOT	Président
Monsieur le Professeur	Jérémie PARIENTE	Assesseur
Madame le Professeur	Maria Eugénia SOTO-MARTIN	Assesseur
Monsieur le Docteur	Patrice PERAN	Assesseur
Madame le Docteur	Fabienne ORY-MAGNE	Suppléant
Madame le Professeur	Audrey GABELLE	Membre invité

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III
au 1^{er} septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADORI Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur ARBUS Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur BOCCALON Henri
Professeur BONEU Bernard
Professeur CARATERO Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur CONTÉ Jean
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur DABERNAT Henri
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur DELISLE Marie-Bernadette
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur JOFFRE Francis

Professeur LARENG Louis
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude
Professeur MASSIP Patrice
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur MURAT
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur SALVAYRE Robert
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : D. CARRIE

[illegible]

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1 ^{ère} classe		P.U. - P.H. 2 ^{ème} classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie	P.U. Médecine générale	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	Professeur Associé de Médecine Générale	
M. OTAL Philippe	Radiologie	M. BOYER Pierre	
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile	M. STILLMUNKES André	
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie	Professeur Associé en Pédiatrie	
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale	Mme CLAUDET Isabelle	
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. DEDUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	M. GASQ David	Physiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme MOREAU Marion	Physiologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	M. VERGEZ François	Hématologie
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	
Mme DUPOUY Julie		Mme ESCOURROU Brigitte	

Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr CHICOULAA Bruno

Dr FREYENS Anne
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr LATROUS Leila

Monsieur le Professeur Jean-Marc Olivot

Président du Jury

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Neurologie

Même si cette thèse n'est à l'évidence pas neuro-vasculaire, je vous suis infiniment reconnaissante d'avoir accepté de présider ce jury.

Votre enthousiasme pour la recherche et la neuroimagerie furent communicatifs et m'ont guidée durant mon internat.

Veillez accepter mes sincères remerciements ainsi que tout mon respect.

Monsieur le Professeur Jérémie Pariente

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Neurologie

Tu m'as fait l'honneur et le plaisir de diriger ce travail de thèse.

Je te remercie de tout l'investissement que tu as apporté dans ma formation et dans ce travail.

Ta passion pour les « vraies histoires », ton énergie dans le travail clinique et dans la recherche sont et resteront un modèle pour moi.

Sois assuré de tout mon respect et reçois mes sincères remerciements.

Madame le Professeur Maria Eugénia Soto-Martin

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Gériatrie

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Veillez croire en l'expression de mon profond respect.

Monsieur Patrice Péran

Chargé de recherche à l'INSERM

Directeur de l'équipe DEVIN

Unité INSERM 1214 Toulouse NeuroImaging Center

Tu me fais le plaisir et l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Je te remercie de m'avoir accueillie au sein de ton laboratoire de recherche et de m'avoir permis de découvrir les principes de la recherche en neuroimagerie.

Ce travail n'aurait pas été possible sans ta pédagogie et ta disponibilité.

Je te prie d'accepter mes sincères remerciements et de croire en l'expression de mon grand respect.

Madame le Docteur Fabienne Ory-Magne

Praticien Hospitalier

Neurologie

Tu me fais le plaisir de siéger au jury de cette thèse et de juger mon travail.

Je te remercie pour ton enseignement à la fois clinique, théorique et humain.

C'est un plaisir de travailler à tes côtés.

Je te prie d'accepter mes remerciements avec tout mon respect.

Madame le Professeur Audrey Gabelle

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Neurologie

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Soyez assurée de l'expression de mon profond respect.

Je tiens à remercier toutes les personnes sans lesquelles ce travail de recherche n'aurait pu avoir lieu.

A Mesdames Mélanie Jucla et Aurélie Pistono qui ont créé ce protocole de recherche et qui m'ont accueillie au sein de leur équipe.

A Mesdames Laura Guerrier et Mélanie Gimeno qui m'ont aidée dans la réalisation des bilans cliniques. A Laura pour son aide méthodologique dans la traitement de l'imagerie.

A Madame Déborah Méligne pour son aide logistique dans le développement de ce protocole.

A l'ensemble de l'équipe du plateau technique IRM de l'unité ToNIC pour sa disponibilité et son aide dans la passation des IRM de l'ensemble des participants à l'étude.

A l'équipe de Neuropsychologie et d'Orthophonie de l'unité de Neuropsychologie du service de Neurologie de l'hôpital Purpan à Toulouse pour m'avoir fait partager son expertise dans le domaine de la neuropsychologie et du langage.

A l'ensemble du personnel de l'unité de Neurologie B8B du service de Neurologie de l'hôpital Pierre Paul Riquet qui a accueilli les patients du protocole.

Aux médecins neurologues qui ont participé aux inclusions des patients dans ce protocole : Dr Émilie Rigal, Dr Marie Benaiteau, Dr Raphaël Buon, Dr Angélique Gerdelat et Dr Sophie Dechaumont-Palacin.

A Madame Mireille Pénochet, créatrice de l'Université Populaire du Grand Toulouse, et à Madame Ginette Arias, présidente de l'association France Alzheimer 31, qui ont relayé notre appel à des volontaires au sein de leurs associations.

Enfin, un grand merci à tous les patients et volontaires qui ont accepté de nous donner de leur temps et de participer à cette recherche.

Je tiens également à remercier toutes les équipes médicales et paramédicales qui m'ont accompagnée et qui continuent de le faire au quotidien dans mes stages d'internat : en neurologie vasculaire en B5 et dans l'unité des soins intensifs ; dans le service de neurologie B4 ; dans le service de neurologie de l'hôpital d'Albi ; en neurologie B8 A et B ; dans le service de psychiatrie UF4, aux urgences psychiatriques et dans le service des explorations fonctionnelles neurologiques.

Aux médecins qui m'ont encadrée durant tout mon internat, j'adresse mes sincères remerciements pour la qualité de leur enseignement et leur bienveillance.

A mes co-internes, collègues et amis, de Toulouse à Albi, de la psychiatrie aux amphithéâtres du Master 2, j'adresse un grand merci pour ces moments partagés ensemble.

A mes amis bretons que je n'oublie pas.

A ma famille, à celle de toujours et à celle que nous construisons.

TABLE DES MATIERE

LISTE DES ABBREVIATIONS.....	4
RÉSUMÉ	5
PARTIE I : ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES.....	7
CHAPITRE I : LA MALADIE D'ALZHEIMER A UN STADE PRODROMAL, UNE ATTEINTE EN MÉMOIRE ÉPISODIQUE	7
1/ <i>La Maladie d'Alzheimer</i>	7
2/ <i>La mémoire épisodique</i>	8
CHAPITRE II : MARQUEURS DE L'ATTEINTE EN MEMOIRE EPISODIQUE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER A UN STADE PRODROMAL	10
CHAPITRE III : DEFAULT-MODE NETWORK ET MALADIE D'ALZHEIMER.....	13
1/ <i>Le Default Mode Network (DMN)</i>	13
2/ <i>Méthodologie d'analyse du DMN</i>	15
2.1. Méthode « Seed-to-Voxel »	16
2.2. Méthode « ROI-to-ROI ».....	17
2.3. Analyse en composantes indépendantes (ICA)	18
2.4 Autres méthodes d'étude du DMN	19
3/ <i>Etude du DMN dans la MA</i>	20
2.1. Principes généraux.....	20
2.2. Modification du DMN aux stades modérés et sévères de la MA	21
2.3. Altération du DMN dans le Mild Cognitive Impairment	22
2.4. Altération du DMN dans la MA à un stade prodromal	24
2.5. Répercussions cliniques de l'altération du DMN dans la MA.....	26
2.6. Possibles biais méthodologiques dans l'étude du DMN dans la MA	27
PARTIE II : PATIENTS ET MÉTHODES.....	28
CHAPITRE I : PROBLEMATIQUES ET OBJECTIFS DU TRAVAIL	29
CHAPITRE II : POPULATION	30
CHAPITRE III : SCHÉMA DE L'ÉTUDE.....	31
1/ <i>Bilan neuropsychologique</i>	31
2/ <i>Evaluation « écologique » de la mémoire épisodique</i>	32

TABLE DES MATIERE

3/ Evaluation du langage	34
4/ Examen IRM.....	34
CHAPITRE IV : ANALYSE DES DONNÉES.....	35
1/ Analyse statistique des données démographiques et comportementales	35
2/ Analyse des données d'imagerie structurale	35
3/ Analyse de l'IRM fonctionnelle	36
3.1. Prétraitement des images	37
3.2. Méthode Seed-Based	38
3.3 Analyse des réseaux en ROI-to-ROI.....	39
3.4. Méthode d'étude en composantes indépendantes (ICA)	40
4/ Etude des corrélations entre données comportementales et fonctionnelles	40
PARTIE III : RÉSULTATS	42
CHAPITRE I : DESCRIPTION DE LA POPULATION	42
CHAPITRE II : ETUDE COMPORTEMENTALE	43
1/ Bilan neuropsychologique.....	43
2/ Evaluation « écologique » de la mémoire épisodique.....	45
3/ Evaluation standardisée du langage	46
CHAPITRE III : ETUDE D'IMAGERIE STRUCTURALE.....	47
1/ Quantification de l'atrophie cérébrale.....	47
2/ Mesure des anomalies de la substance blanche	48
2.1. Comparaison des scores de Fazekas.....	48
2.2. Quantification automatisée des anomalies de la substance blanche	48
CHAPITRE IV : ÉTUDE DU DEFAULT MODE NETWORK	50
1/ Méthode Seed- Based	50
2/ Etude en ROI-to-ROI.....	51
3/ Etude en ICA	52
CHAPITRE VI : CORRELATION ENTRE LES PERFORMANCES MNÉSQUES ET LES DONNÉES FONCTIONNELLES	55
PARTIE IV : DISCUSSION	58
1/ Principaux résultats	58
2/ Une population de patients à un stade précoce et sélectionnée	58

TABLE DES MATIERE

2.1. Des patients à un stade précoce de MA.....	59
2.2. Des patients correspondant aux critères actuels de MA	60
3/ <i>Absence de différence sur notre critère de jugement principal</i>	61
3.1. Un résultat en désaccord avec la littérature	61
3.2. La sélection des patients et des contrôles peut-elle expliquer ce résultat ?	63
3.3. Les données d'imagerie structurale expliquent-elles ce résultat ?	64
3.4. Un problème méthodologique dans l'analyse de l'IRMf de repos ?	65
3.5. Il n'existe peut-être pas d'altération du DMN à un stade prodromal de MA	66
4/ <i>Perspectives de l'étude</i>	67
CONCLUSION	69
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	70

LISTE DES ABBREVIATIONS

ALFF : Amplitude of Low Frequency Fluctuations	IWG-2 : International Working Group 2
BNP : Bilan Neuropsychologique	LCS : Liquide Cérébro-Spinal
BOLD : Blood Oxygen Level Dependant	LPA : Lesion Prediction Algorithm
CAT : Computational Anatomy Toolbox	LST : Lesion Segmentation Toolbox
CDR : Clinical Dementia Rating	MA : Maladie d'Alzheimer
CERAD : Consortium to Establish a Registry of Alzheimer's Disease	MCI : Mild Cognitive Impairment
CPP : Comité de Protection des Personnes	MMS/MMSE : Mini Mental State Examination
DIAN : Dominantly Inherited Alzheimer's Network	MNI : Montreal Neurological Institute
DMN : Default Mode Network	NBS : Network Based Statistics
EPI : Echo Planar Imaging	PCC : Cortex Cingulaire Postérieur
fALFF : fractional Amplitude of Low Frequency Fluctuations	PEGV : Protocole Montréal-Toulouse d'Évaluation des Gnosies Visuelles
FDR : False Discovery Rate	PET/TEP : Tomographie par émission de Positron
FWE : Family Wise Error	RL/RI 16 : Rappel Libre/Rappel Indiqué 16
IADL : Instrumental Activities of Daily Living	ROI : Region of Interest
IC : Intervalle de Confiance	RSN : Resting State Network
ICA : Independent Component Analysis	SB : Seed Based
IRMf : IRM fonctionnelle	SPM : Statistical Parametric Mapping
	STMS : Short Test Mental Status
	VBM : Voxel-Based Morphometry

RÉSUMÉ

Introduction :

L'analyse de la connectivité fonctionnelle en IRM fonctionnelle (IRMf) de repos est un domaine de recherche particulièrement développé dans l'étude de la maladie d'Alzheimer (MA). Il a été retrouvé de manière reproductible, dans la littérature, une altération du réseau de repos par défaut ou Default Mode Network (DMN) chez des patients de MA et chez des patients atteints d'un déficit cognitif léger (MCI). Cependant, il existe peu de travaux évaluant les modifications existant au sein de ce réseau chez des patients atteints d'une MA à un stade prodromal.

Objectif :

L'objectif de notre travail est de comparer le DMN étudié en IRMf chez des patients sélectionnés atteints d'une maladie d'Alzheimer à un stade prodromal et des sujets contrôles.

Méthodes :

Pour analyser le DMN, nous avons utilisé les principales méthodes décrites dans la littérature : une méthode « seed-based », une méthode en analyse de composantes indépendantes (ICA) et une méthode en « region of interest (ROI)-to-ROI ». De plus, tous les participants ont été évalués par un examen neuropsychologique exhaustif, une tâche « écologique » de mémoire épisodique créée pour ce protocole et un examen de langage.

Résultats :

24 patients et 24 sujets contrôles ont été inclus dans cette étude. Les patients présentaient une atteinte mnésique isolée et notamment en mémoire épisodique. Nous avons retrouvé une

atrophie isolée des régions temporales internes. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de connectivité au sein du DMN chez les patients comparativement aux contrôles, quelle que soit la méthode d'analyse utilisée.

Discussion :

Notre étude suggère que le DMN n'est pas un biomarqueur de diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. Des analyses complémentaires (théories des graphes, par exemple) seront nécessaires pour éventuellement confirmer ce résultat qui est en désaccord avec la littérature.

PARTIE I : ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

CHAPITRE I : LA MALADIE D'ALZHEIMER A UN STADE PRODROMAL, UNE ATTEINTE EN MÉMOIRE ÉPISODIQUE

1/ La Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neuro-évolutive, initialement caractérisée comme une entité clinico-anatomopathologique. Elle associe une altération cognitive multimodale et une accumulation anormale de protéine amyloïde et de protéine tau au niveau encéphalique. Initialement, selon les critères de McKhann (McKhann, 1984), le diagnostic de MA possible ou probable était établi sur des critères cliniques et le diagnostic de certitude par l'examen anatomopathologique. Depuis, le développement de biomarqueurs du processus pathologique in vivo a donné lieu à plusieurs modifications de ces critères. Ainsi en 2011, puis en 2014, l'International Working Group (IWG) for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease puis l'IWG-2 ont proposé de nouveaux critères diagnostics clinico-biologiques (Dubois, 2014). Enfin, le National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) a publié de nouveaux critères entièrement biologiques de la MA, pouvant être utilisés dans le cadre de la recherche (Jack, 2018).

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la MA dans sa forme « typique », définie sur le plan clinico-biologique par l'IWG-2 (Dubois, 2014) comme associant une atteinte significative et précoce en mémoire épisodique, avec la mise en évidence in vivo d'une physiopathologie compatible avec la MA.

2/ La mémoire épisodique

La mémoire épisodique est la mémoire à long terme des événements personnellement vécus associés à leur contexte d'occurrence (« quoi ? », « où ? », « comment ? ») (Tulving, 1972). La recollection d'un souvenir épisodique implique la subjectivité du sujet ayant vécu le souvenir, appelée conscience auto-noétique. (Pause, 2013; Piolino, 2009). La mémoire épisodique est souvent rapprochée de la mémoire autobiographique, cette dernière comprenant, en effet, une mémoire épisodique autobiographique mais également une mémoire sémantique personnelle (Barbeau, 2010).

En pratique clinique courante, la mémoire épisodique est évaluée en utilisant du matériel verbal (une liste de mots) ou visuel (une série d'images) que le patient doit apprendre (étape d'encodage) puis rappeler de manière libre et/ou indicée après une période de temps définie (étapes de stockage et de récupération). Ces tests permettent d'évaluer, selon le matériel utilisé, la mémoire antérograde verbale ou visuelle. Cependant les mémoires antérogades verbales et visuelles ne sont pas des reflets exacts de la mémoire épisodique puisqu'elles ne prennent pas en compte l'épisodicité du souvenir (le « où » et le « quand »). Néanmoins, il a été montré une corrélation entre les performances en mémoire antérograde verbale et les performances sur des paradigmes expérimentaux évaluant de manière plus spécifique la mémoire épisodique (Cheke, 2013). Malgré ces limites, les tests neuropsychologiques de mémoire antérograde verbale et visuelle restent des outils essentiels pour le diagnostic de MA. Dans ce contexte ces tests permettent de retrouver des anomalies des processus d'encodage, de stockage (Peña-Casanova, 2012), et de récupération. Lors de tâches de rappel de mots il existe une absence de bénéfice de l'indigage sémantique (Wagner, 2012) et des intrusions, c'est-à-dire des mots rappelés ne faisant pas partie des mots-cibles appris (Desgranges, 2002).

En recherche, des méthodes d'évaluation « écologiques », plus proches des situations de vie réelle, ont été développées (Davidson, 2016). Une façon d'évaluer la mémoire épisodique en

condition écologique, dans un bureau de consultation, est la création durant un bilan standard de mini-événements contrôlés par l'évaluateur. Le participant doit alors rappeler l'événement ainsi que son contexte d'occurrence. L'avantage est de proposer un encodage incident d'événements proches des situations de vie réelle. Notre équipe de recherche au sein du laboratoire ToNIC (URM1214) a déjà pu travailler sur des paradigmes de ce type afin d'évaluer l'oubli accéléré chez des patients atteints d'une épilepsie du lobe temporal (Lemesle, 2017) et afin d'étudier également le discours autobiographique chez des patients atteints d'une MA à un stade prodromal (Pistono, 2016, 2018) .

CHAPITRE II : MARQUEURS DE L'ATTEINTE EN MEMOIRE EPISODIQUE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER A UN STADE PRODROMAL

Les substrats neuronaux des anomalies cliniques, et tout particulièrement des altérations en mémoire épisodique, dans la MA ont été étudiés depuis plus de 40 ans.

Sur le plan cellulaire, les analyses anatomopathologiques de patients décédés atteints de MA, réalisées dans les années 1990, retrouvaient la présence de dégénérescence neurofibrillaire initialement dans les régions temporales internes, spécifiquement le cortex trans-entorhinal, entorhinal et l'hippocampe (Braak, 1991). L'extension des lésions anatomopathologiques est ensuite stéréotypée, ce qui permet de définir plusieurs stades évolutifs de la maladie (Delacourte, 1999). Aux stades les plus précoces, correspondant à l'atteinte temporale interne, il est décrit une atteinte isolée en mémoire épisodique (Braak, 1991).

Par ailleurs, ces lésions de dégénérescence neurofibrillaires sont la cause d'altérations macroscopiques mises en évidence **en imagerie structurale**. Il est classiquement retrouvé, dans la littérature, une diminution de volume temporal interne dès le stade précoce de la maladie (Querbes, 2009; Scheltens, 2002). L'imagerie structurale a été, de la même façon, utilisée pour étudier les anomalies de la substance blanche observées chez les patients atteints d'une MA (Rémy, 2015; Zhuang, 2013). Des études en imagerie par tenseur de diffusion ont permis de mettre en évidence des altérations de la fraction d'anisotropie et de la diffusivité moyenne entre les patients avec une MA et les contrôles du même âge, avec des corrélations entre ces altérations et les performances en mémoire (Fellgiebel, 2005).

En **imagerie métabolique** par TEP-scanner, il est retrouvé une atteinte précoce du cortex cingulaire postérieur (PCC) de manière reproductible dans la littérature et ceci avant d'observer une diminution du métabolisme dans l'hippocampe. Cette atteinte du métabolisme dans le PCC est retrouvée chez les patients dès le stade MCI (Chételat, 2008; Nestor, 2003). Il a d'ailleurs été montré que ces anomalies du métabolisme du glucose dans le PCC étaient corrélées avec des déficits en récupération alors que l'atrophie hippocampique était corrélée à la fois aux anomalies d'encodage et de récupération (Chételat, 2003). De plus, l'altération du métabolisme du glucose dans l'hippocampe a été corrélée avec les performances en mémoire épisodique des patients (Desgranges, 2004).

En **imagerie fonctionnelle d'activation**, plusieurs études attestent une hypoactivation de l'hippocampe chez les patients atteints d'une MA par rapport à des sujets du même âge. Cette hypoactivation hippocampique est également retrouvée lors de différents temps de tâches mnésiques de rappel : l'encodage (Golby, 2005), la récupération (Schwindt, 2009) ainsi que la reconnaissance (Pariente, 2005). Paradoxalement, il existerait une hyperactivation hippocampique au stade MCI (Dickerson, 2005). Ce « paradoxe hippocampique » entre les données structurales, métaboliques et fonctionnelles a longtemps été étudié sans que son rôle compensateur ou délétère n'ait clairement pu être établi (Grady, 2001).

Cependant, l'imagerie fonctionnelle (IRMf) d'activation présente des limites méthodologiques, particulièrement dans le cadre de l'étude de patients atteints d'une MA. L'interprétation des données d'imagerie peut être gênée par les artefacts de mouvements de la tête. D'autre part, l'IRMf d'activation ne permet de mettre en évidence que des contrastes d'activation entre une tâche contrôle et la tâche cognitive étudiée. Ainsi, l'absence d'activation d'une région cérébrale donnée peut être liée à une anomalie fonctionnelle ou être la conséquence d'une mauvaise

réalisation de la tâche par le sujet. Ces difficultés peuvent être liées à un oubli de la consigne, à la difficulté de la tâche ou à l'anxiété liée au dispositif expérimental. Afin d'éviter ce biais méthodologique, des protocoles « event-related » ont été développés. À l'inverse des protocoles « block-based » (chaque tâche est un bloc et on compare l'activité cérébrale du sujet entre les blocs), les protocoles « event-related » permettent d'étudier le déroulement temporel du signal BOLD à la suite d'un stimulus unique qui va être présenté plusieurs fois. Ces protocoles restent plus difficiles à mettre en place expérimentalement et il existe très peu d'études d'IRMf d'activation dans la MA publiées depuis 10 ans, probablement du fait de ces raisons méthodologiques.

Depuis les années 1990, les progrès en IRMf ont permis d'explorer un autre aspect de l'activité cérébrale avec, cette fois, une approche intégrative par **l'étude de la connectivité fonctionnelle**. Cette étude de la connectivité peut être réalisée lors d'une tâche d'activation mais également au repos.

CHAPITRE III : DEFAULT-MODE NETWORK ET MALADIE D'ALZHEIMER

1/ Le Default Mode Network (DMN)

L'étude de la connectivité cérébrale en IRMf est fondée sur le principe de la dépendance temporelle des motifs d'activation neuronale (modélisée par les fluctuations basses fréquences du signal BOLD au cours du temps) d'aires cérébrales spécialisées et anatomiquement ségréguées (Sporns, 2013).

La connectivité fonctionnelle peut être étudiée en l'absence de tâches cognitives afin de mettre en évidence des réseaux de repos ou « resting-state networks » (ou RSN) (Snyder, 2012). Les avantages de l'étude des RSN sont leur grande reproductibilité, que ce soit selon les études ou selon le type d'imagerie utilisée (IRMf, EEG, PET-scanner), les corrélations retrouvées entre les réseaux de repos et les données d'activation ainsi que leur facilité d'acquisition.

En 2010, l'équipe de Van Den Heuvel propose une revue des différents réseaux cérébraux de repos les plus souvent mis en évidence dans la littérature chez les sujets sains (Heuvel, 2010)

(Figure 1).

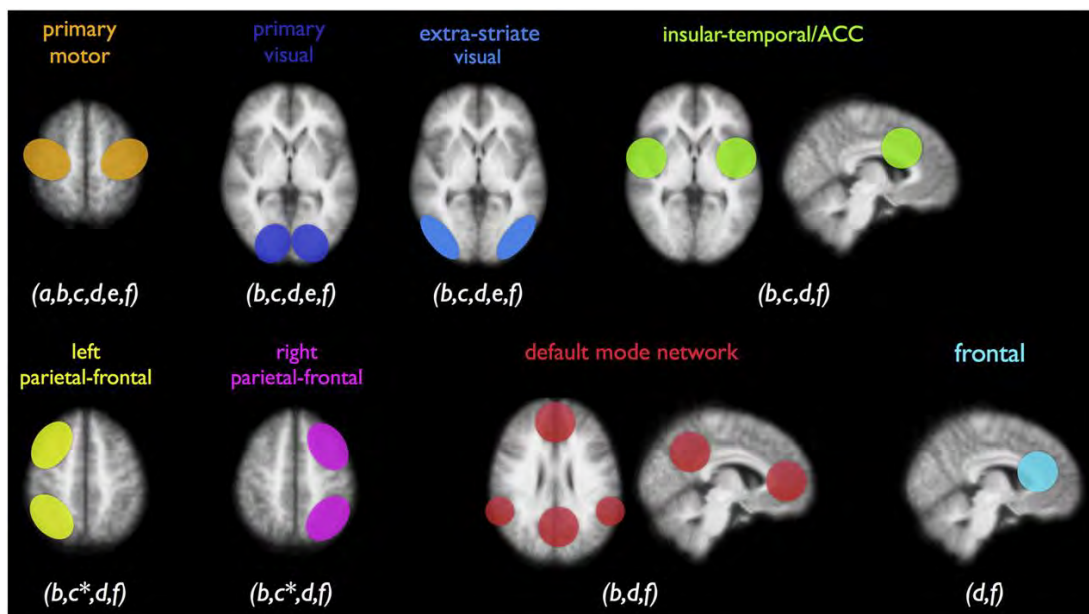


Figure 1 : Principaux réseaux cérébraux au repos (Heuvel, 2010)

Parmi les RSN, le réseau cérébral par défaut ou « Default Mode Network » (DMN) est un des réseaux les plus étudiés. Il correspond aux régions cérébrales qui s'activent spontanément lorsque le sujet n'est pas engagé dans une activité cognitive orientée vers un but précis et qui se modifient lors d'une tâche (**Figure 2**) (Greicius, 2003). Il est constitué de plusieurs régions-clés, également appelées « nœuds » (ou « hub ») (Raichle, 2001).

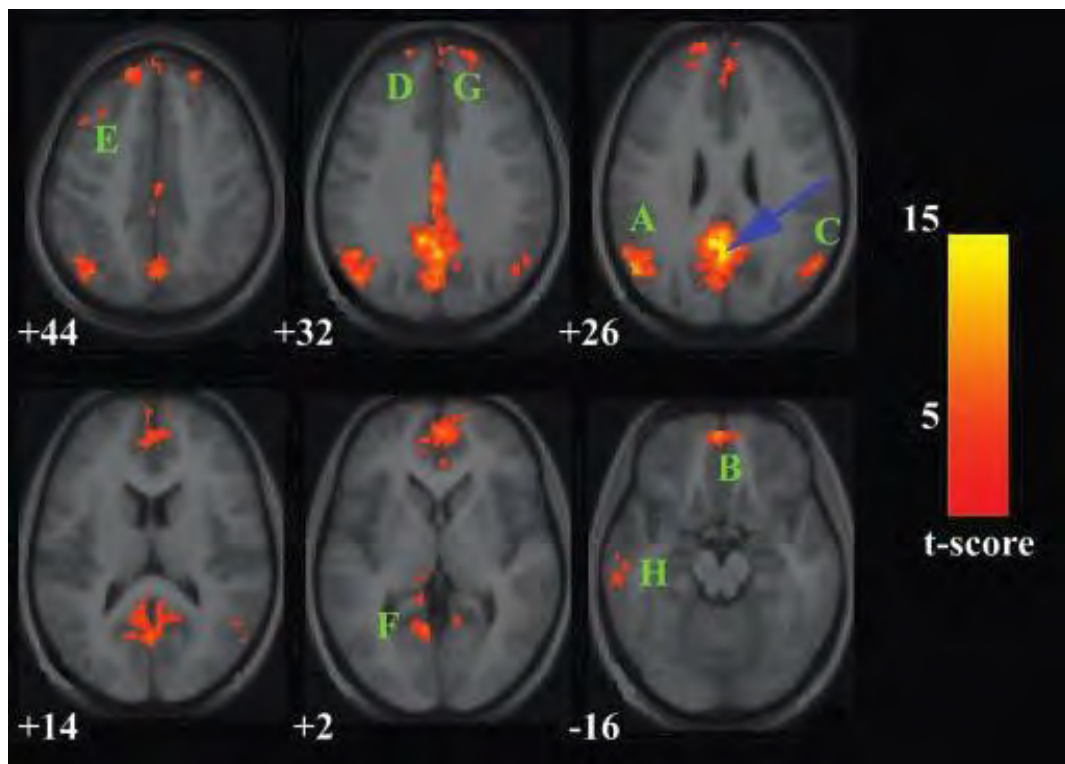


Figure 2 : Default Mode Network (Greicius, 2003)

*En vert : Les 6 clusters les plus corrélés au cortex cingulaire postérieur (flèche bleue).
A : Cortex pariétal inférieur gauche ; B : Cortex orbito-frontal ; C : Cortex pariétal inférieur droit ; D :
Cortex préfrontal médian gauche ; E : Cortex dorsolatéral préfrontal gauche ; F : Gyrus
parahippocampique postérieur gauche ; G : Cortex préfrontal médian droit ; H : Cortex inféro-latéral
temporal gauche*

Le rôle du DMN n'est pas encore parfaitement élucidé (Raichle, 2015). Certains auteurs ont postulé qu'il aurait un rôle dans :

- la recollection de souvenirs autobiographiques (Andreasen, 1995),
- l'activité de projection dans le futur et de simulations mentales (Buckner, 2008),

- dans la théorie de l'esprit (Spreng, 2009),
- l'activité attentionnelle diffuse destinée à contrôler l'environnement (Buckner, 2008),
- la rêverie diurne ou le fait de se perdre dans ses pensées (« mind-wandering ») (Mason, 2007).

Il existe une variabilité physiologique du DMN avec l'âge. Les sujets jeunes engageraient leur DMN de façon plus importante que les sujets âgés et la connectivité fonctionnelle au sein du DMN diminuerait avec l'âge, notamment entre les régions antérieures et postérieures du DMN (Grady, 2010; Mevel, 2013). Cette diminution de la connectivité fonctionnelle au sein du DMN avec l'âge serait plus liée à une baisse de l'activation au sein du PCC qu'à une diminution de l'interconnectivité globale au sein du réseau (Koch, 2010). Le type d'analyse des modifications du réseau par défaut serait donc un élément clé afin de différencier une atteinte physiologique liée à l'âge, d'une atteinte liée à une pathologie neuro-évolutive.

2/ Méthodologie d'analyse du DMN

L'analyse de la connectivité fonctionnelle cérébrale au repos repose sur l'étude des corrélations temporelles entre des phénomènes neurophysiologiques dont les sources peuvent être spatialement éloignées. Elle permet de mettre en évidence la synchronisation de régions cérébrales qui ne sont pas forcément physiquement liées. Il existe de nombreuses méthodes permettant d'observer cette synchronisation au repos. Ces méthodes sont classiquement séparées en deux types : les méthodes « hypothesis-driven » ou « guidées par une hypothèse » et les méthodes « data-driven » ou méthodes « guidées par les données » (Azeez & Biswal, 2017). Les méthodes « guidées par une hypothèse » permettent d'étudier la connectivité fonctionnelle cérébrale dans les cas où l'expérimentateur a déjà un *a priori* sur les paramètres qu'il souhaite étudier. Parmi ces méthodes il est possible de citer les analyses « Seed-to-Voxel » et « ROI-to-ROI ». Dans les analyses « guidées par les données », l'analyse

est effectuée sur le cerveau entier, sans a priori. La plus classique des méthodes « guidées par les données » est l'analyse par composantes indépendantes ou ICA. Chacune de ces méthodes présente des limitations et des avantages, elles ont toutes été utilisées dans la MA et il n'existe pas, à l'heure actuelle, de « gold standard » sur la méthode à utiliser dans le cas de cette pathologie (Badhwar, 2017).

2.1. Méthode « Seed-to-Voxel »

La méthode “Seed-based” est une des plus anciennes et des plus simples utilisées dans l'étude de connectivité fonctionnelle cérébrale au repos. Elle consiste à définir une « seed » ou « source » correspondant à une région spatiale d'intérêt. La série temporelle moyenne du signal BOLD de la source est alors corrélée avec celle de l'ensemble des voxels du cerveau. On obtient ainsi une carte de connectivité fonctionnelle pour chaque « seed » choisie (Fox, 2005, **Figure 3**). C'est par cette méthode, et en utilisant le cortex cingulaire postérieur comme source, que le DMN a été initialement décrit (Greicius, 2003).

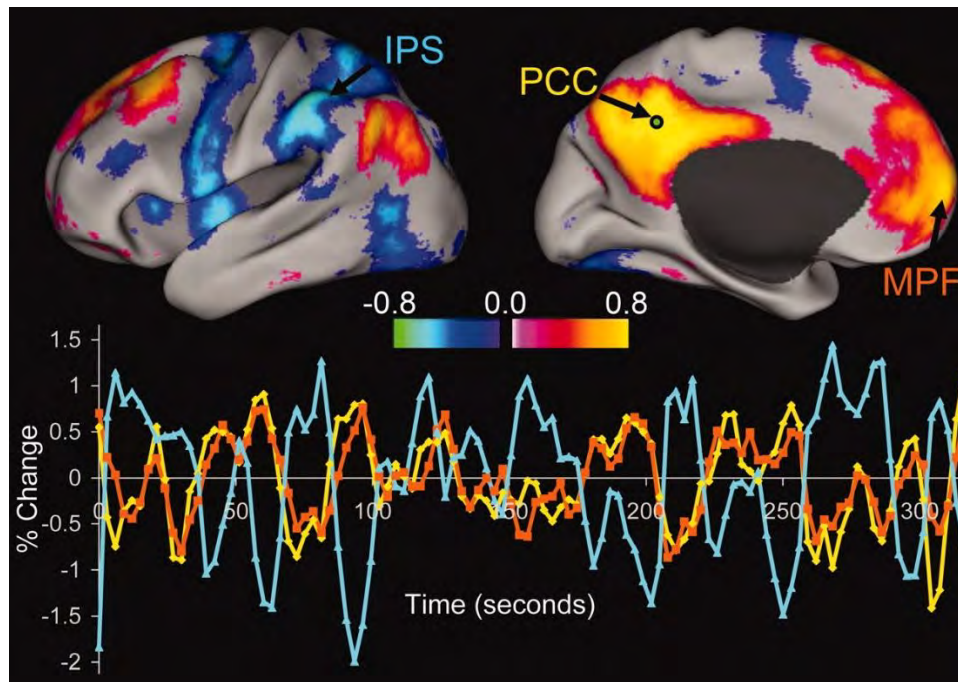


Figure 3 : Carte de connectivité fonctionnelle du PCC (Fox, 2005).
Corrélations positives en jaune et anti-corrélations en bleu. PCC : Cortex cingulaire Postérieur/Précunéus ; IPS : Sulcus Intra-Pariétal ; MPF : Cortex Pré-Frontal Médian.

2.2. Méthode « ROI-to-ROI »

La méthode « ROI-to-ROI » consiste à définir plusieurs régions d'intérêt ou « ROI » et d'extraire la série temporelle moyenne pour chacune des régions. Un coefficient de corrélation est calculé entre chaque paire de régions, permettant d'obtenir une matrice de connectivité. Il est ainsi possible, en utilisant des atlas de connectivité fonctionnelle, d'étudier les matrices de connectivité de certains réseaux (Shirer, 2012) (**Figure 4**).

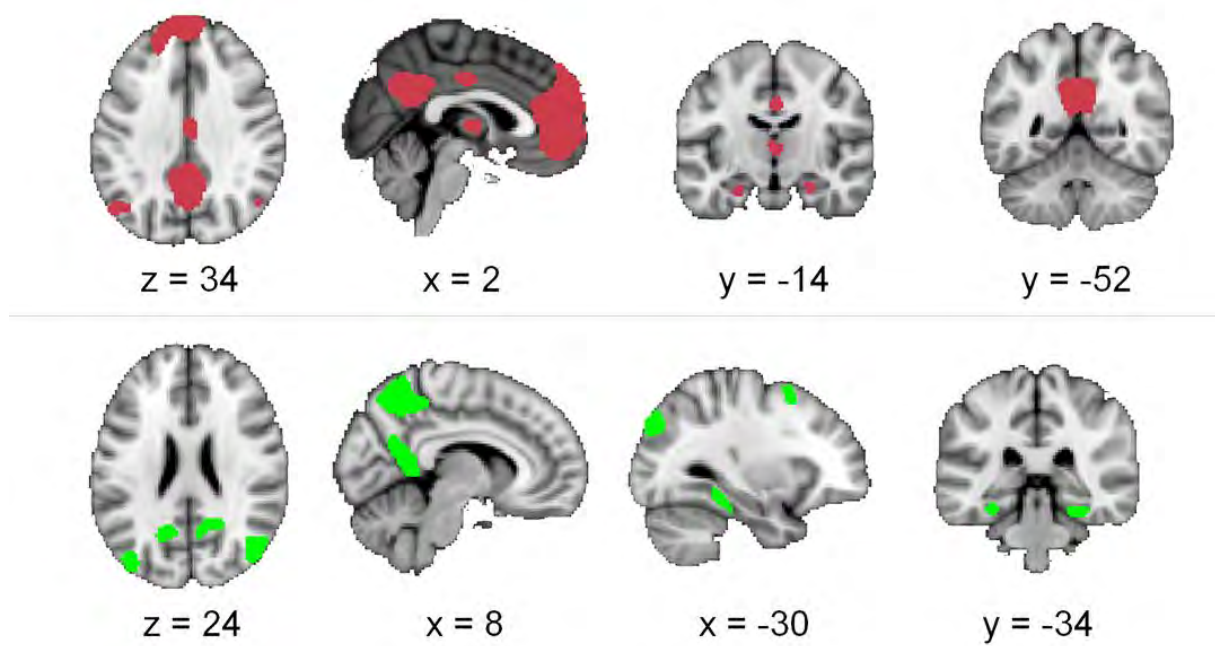


Figure 4 : Les différentes régions d'intérêt du DMN selon l'atlas de Shirer (Shirer, 2012).
En rouge : le DMN dorsal ; En vert : le DMN ventral.

2.3. Analyse en composantes indépendantes (ICA)

La méthode d'analyse en composantes indépendantes est « guidée par les données » car elle ne nécessite pas que l'investigateur sélectionne une région d'intérêt en amont de l'analyse. Elle permet de mettre en évidence des composantes en utilisant le principe statistique de séparation de sources indépendantes en aveugle. Cette méthode statistique appliquée aux données d'IRM fonctionnelle permet de séparer plusieurs réseaux de régions cérébrales corrélées les unes entre les autres, chaque réseau étant représenté par une composante indépendante. Les méthodes d'ICA par groupes permettent ensuite de comparer une ou plusieurs composantes entre les groupes (Calhoun, 2001). Cette méthode a ainsi pu être utilisée par l'équipe de Michael D. Greicius dans une étude preuve de concept publiée en 2004 sur des données où le DMN avait été initialement déterminé par des méthodes « seed-based » (Greicius, 2004) (**Figure 5**).

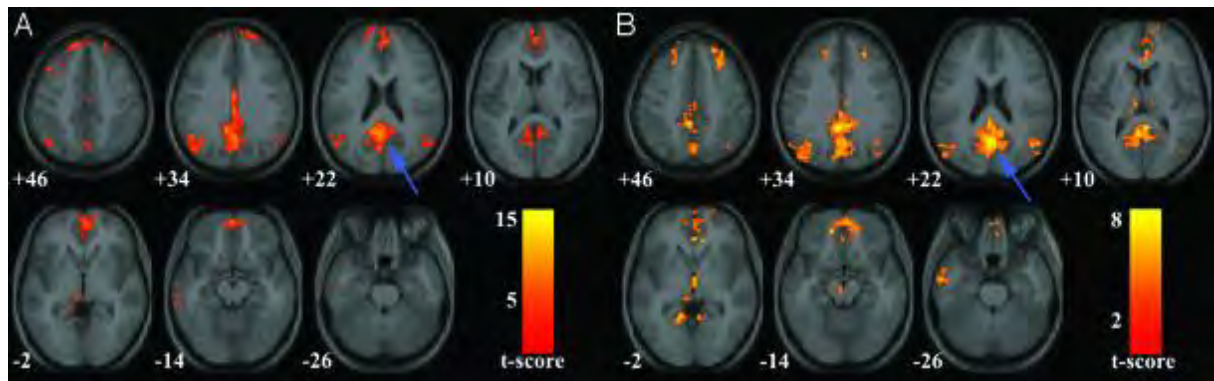


Figure 5 : Validation de l'approche ICA pour étudier le DMN chez un groupe d'adulte jeune en bonne santé. Figure issue de Greicius 2004.

A : le DMN selon la méthode "seed-based" ; B : le DMN selon la méthode ICA
La flèche bleue indique le PCC.

2.4 Autres méthodes d'étude du DMN

Les méthodes d'ICA ou « seed-based » ont pour point commun d'extraire des réseaux de régions cérébrales synchronisées temporellement. L'application de la **théorie des graphes** à l'IRM fonctionnelle de repos permet d'étudier plus précisément les relations complexes existant entre les « nœuds » et les « arrêtes » constituant les réseaux (Rubinov & Sporns, 2010). L'application de ce théorème mathématique à des réseaux neuronaux complexes permet d'extraire des réseaux une série de paramètres représentant la complexité du réseau, son efficacité globale, ou encore d'évaluer la « centralité » d'un nœud du réseau.

S'il est possible d'étudier les dépendances temporelles entre différentes régions interconnectées, il existe des méthodes mesurant les dépendances fréquentielles entre différentes régions du cerveau. C'est le cas des méthodes de comparaison par **ALFF** ou **fALFF** (« Amplitude of Low Frequency Fluctuation » et « fractional Amplitude of Low Frequency Fluctuation »). Il a ainsi été démontré que les régions du DMN aurait un indice de fALFF plus élevé (Zou, 2008).

Enfin, il existe actuellement un intérêt important pour des **méthodes d'études dynamiques de la connectivité fonctionnelle**. En effet il a été mis en évidence depuis le milieu des années 2000 que les paramètres de connectivité fonctionnelle au repos ne sont pas statiques mais évoluent au cours du temps. Des modifications de ces paramètres de connectivité dynamique au sein de réseaux de repos pourraient être le reflet de changements des motifs d'activité neuronale qui seraient corrélées à des modifications cognitives ou comportementales. Cela reste encore un domaine à l'étude (Hutchison, 2013).

3/ Etude du DMN dans la MA

2.1. Principes généraux

Par ses proximités avec les structures essentielles impliquées dans les processus mnésiques, le DMN a été particulièrement exploré chez des patients avec une MA. Il a été montré, de manière reproductible entre les études, une altération de ce réseau chez des patients présentant une MA par rapport à des sujets contrôles du même âge. Il a été ainsi décrit une diminution de la connectivité fonctionnelle de l'hippocampe et les autres régions du DMN, notamment le PCC (Greicius, 2004; Mevel, 2011) chez les patients. Les autres nœuds les plus fréquemment altérés dans le DMN sont le précuneus et le cortex préfrontal (Balthazar, 2014; Weiler, 2015; Wu, 2011). Le DMN a aussi été segmenté entre ses régions antérieures et postérieures afin de comparer les résultats obtenus chez les sujets âgés en bonne santé et les patients. Il a été mis en évidence que les altérations du DMN étaient principalement retrouvées sur le DMN postérieur (Koch, 2015) cependant il existe encore des résultats contradictoires sur une atteinte préférentielle antérieure ou postérieure du DMN (Badhwar, 2017). Enfin, une caractéristique clé du DMN est sa désactivation lorsque le sujet s'engage dans une tâche cognitive orientée vers un but. Cette désactivation semblerait diminuer avec l'âge et de façon plus importante chez les patients porteurs d'une MA (Buckner, 2008).

2.2. Modification du DMN aux stades modérés de la MA

Les principaux travaux, qui ont permis de mettre en évidence l'altération du DMN dans la MA, ont étudié des populations de patients atteints d'une MA à des stades globalement plus avancés que le stade prodromal. Dans le **Tableau 1**, où sont récapitulés, de manière non exhaustive, les travaux principaux publiés sur l'étude du DMN dans la MA, on peut voir que le MMS moyen des populations de patients est de 20/30, ce qui correspond à des stades légers à modérés de MA. Les effectifs des populations étudiées sont globalement faibles entre les études, avec un effectif moyen pour les études citées dans le **Tableau 1** de 39 participants. Par ailleurs les critères d'inclusion utilisés dans ces études étaient principalement des critères cliniques de « MA possible » comme les critères de McKahn publiés en 1984 (McKhann, 1984). Ces critères ont depuis été révisés et une preuve d'amyloïdopathie objectivée en PET ou par des biomarqueurs du liquide cérébro-spinal est maintenant nécessaire afin d'affirmer le diagnostic (Dubois, 2007). Il existe donc une possible hétérogénéité physiopathologique au sein des populations étudiées. On observe également que si la majorité des travaux publiés retrouvent une altération du DMN chez les patients atteints de MA par rapport aux sujets contrôles, certaines études retrouvent une augmentation de certaines parties du DMN chez les patients (Sheline, 2010; Zhang, 2009; Zhou, 2010). Deux études rapportent également une absence de différence pour le DMN entre les patients et les sujets contrôles (Kenny, 2012; Lowther, 2014).

PARTIE I : ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

Etude	Patients				Contrôles			IRM	Méthode d'analyse	MA<Ctrl	MA>Ctrl	MA= Ctrl
	n	Age	MMSE	Critères d'inclusion	n	Age	MMSE					
Wang, 2007	14	70.2 (6.3)	23.1 (2.6)	McKahn 1984	14	69.6 (5.5)	28.8 (1)	1,5 T	SB (Seed = PCC)	x		
Zhang, 2009	16	71.6 (4.9)	22 (3.5)	McKahn 1984	16	71.3 (4.9)	28.5 (1.1)	1,5 T	SB (Seed = PCC)	x	x	
Sheline, 2010	35	75.3 (6.6)	24.7 (3.5)	CDR 0.5 - 1	48	73.6 (6.6)	28.7 (1.2)	3 T	SB (Seed = Précuneus)	x	x	
Zhou, 2010	12	63.3 (7.7)	21.2 (5.1)	McKahn 1984	12	62.0 ()	29.6 (0.7)	3 T	ICA	x	x	
Gili, 2011	11	71.9 (7.9)	19.7 (4.5)	McKahn 1984	10	64.1 (10.5)	28.34 (2.0)	3 T	SB (Seed = PCC), ICA	x		
Wu, 2011	15	64.0 (8.3)	12 (Range = 0-20)	définition ICD-10	16	65.0 (9.2)	29 (Range = 27-30)	3 T	ICA	x		
Agosta, 2012	13	74.5 (9.7)	20 (6)	McKahn 1984	13	68.5 (6.9)	29 (1)	1,5 T	ICA	x		
Binnewijzend, 2012	39	67.0 (8.0)	22 (3)	McKahn 1984	43	69.0 (7.0)	29 (1)	1,5 T	ICA	x		
Damoiseaux, 2012	21	64.2 (8.7)	23.4 (4.2)	McKahn 1984	18	62.7 (10.3)	29.2 (1.1)	3 T	ICA	x	x	
Kenny, 2012	16	77.3 (8.9)	19.5 (4.2)	McKahn 1984	16	76.3 (8.3)	28.6 (1.3)	3 T	SB (Seed = PCC)			x
Zhu, 2013	10	72.9 (7.9)	20.2 (4.4)	McKahn 1984	12	73.8 (6.5)	NA	3 T	SB (Seed = Isthme du Cortex Cingulaire)	x		
Balthazar, 2014	20	73.9 (8.2)	16.4 (6.2)	McKahn 1984	17	72.3 (6.4)	28.55 (1.9)	3 T	ICA	x	x	
Gour, 2014	14	75.1 (2.9)	21.5 (3.2)	McKahn 1984 + biomarqueurs du LCS	14	72.8 (3)	29.4 (0.5)	3 T	SB (Seed = PCC)	x		
Lowther, 2014	13	75.5 (8.2)	21.5 (3.7)	McKahn 1984	40	77.8 (4.5)	29.1 (1.2)	3 T	ICA			x
Weiler, 2014	22	73.4 (5.7)	18.9 (4.7)	McKahn 1984	26	70.0 (6.6)	28.59 (1.9)	3 T	SB (Seed = PCC)	x		
Adriaanse, 2014	28	72.0 (4.9)	22.0 (2.8)	McKahn 1984 + PET-PIB ou LCS	31	72.0 (4.3)	29 (1.1)	3 T	ICA	x		
Yi, 2015	11	64.2 (2.4)	18.1 (1.2)	McKahn 1984	12	71.8 (1.2)	27.4 (0.5)	3 T	ICA	x		
Celebi, 2016	21	66.4 (1.9)	18.1 (1.4)	McKahn 2011 + biomarqueurs du LCR	10	66.6 (2.3)	27.5 (0.7)	3 T	SB (Seed = PCC)	x		

Tableau 1 : Travaux publiés étudiant le DMN dans la MA. Adapté de Badwar 2016.
n : Nombre de participants ; Age et MMS exprimé en moyenne (écart-type) ; SB : Seed-Based ; PCC : Cortex cingulaire postérieur ; LCS : Liquide cérébro-spinal ; PET-PIB : PET marquant l'amyloïde ; CDR : Clinical Dementia Rating ; Ctrl : Contrôles.

2.3. Altération du DMN dans le Mild Cognitive Impairment

Le MCI (Mild Cognitive Impairment), ou déficit cognitif léger, est un syndrome associant une plainte cognitive, un déficit cognitif objectivé cliniquement, et à l'absence de retentissement de ce trouble sur l'autonomie en vie quotidienne (Petersen et al., 2014). Ce syndrome ne préjuge

pas de la physiopathologie sous-jacente responsable du trouble. Les populations atteintes de MCI sont donc par définition hétérogènes. Plusieurs travaux ont étudié les modifications du DMN chez des patients atteints de MCI (**Tableau 2**). Les données issues de ces travaux ont souvent été extrapolées aux patients atteints de MA à un stade prodromal, cependant tous les MCI ne sont pas liés à une physiopathologie amyloïde (« MCI due to AD » dans la classification de Dubois, 2014). Par ailleurs, si les études sont très reproductibles concernant une altération du DMN chez des patients atteints de MA à un stade modéré, les données sur les patients atteints de MCI sont plus variables comme l'attestent plusieurs études retrouvant une augmentation de la connectivité fonctionnelle au sein du DMN chez les patients MCI (Bai, 2011; Han, 2012; Jin, 2012) et d'autres études ne retrouvant pas de différence au sein du DMN entre patients MCI et contrôles (Agosta, 2012; Binnewijzend, 2012; Pasquini, 2015).

Etude	Patients				Contrôles			IRM	Méthode d'analyse	MA<Ctrl	MA>Ctrl	MA= Ctrl
	n	Age	MMSE	Critères d'inclusion	n	Age	MMSE					
Gili, 2011	10	71.2 (4.1)	25.1 (1.2)	Petersen 2001	10	64.1 (10.5)	28.3 (2.0)	3.0 T	SB (Seed=PCC) and ICA	x		
Bai, 2011	26	71.4 (4.3)	27.2 (1.5)	Winblad 2004	18	70.3 (4.7)	28.3 (1.3)	1.5 T	ICA		x	
Agosta, 2012	12	69.1 (7.4)	26 (1.0)	Petersen 2001	13	68.5 (6.9)	29 (1.0)	1.5 T	ICA			x
Binnewijzend, 2012	23	71 (8.0)	27 (3.0)	Petersen 2001	43	69.0 (7.0)	29 (1)	1,5 T	ICA			x
Jin, 2012	8	60.6 (3.2)	28.1 (1.1)	Gauthier 2006	8	60.9 (8.3)	29.6 (0.5)	3.0 T	ICA	x	x	
Han, 2012	40	86.3 (4.5)	27.1 (2.0)	Graham 1997	40	86.3 (4.5)	28.7 (1.2)	1.5 T	SB (Seed = PCC)	x	x	
Hahn, 2013	28	69.5 (7.1)	26.7 (1.9)	Gauthier 2006	26	65.5 (7.8)	29.5 (0.8)	3.0 T	ICA (DMN antérieur et postérieur)	x		
Pasquini, 2015	22	65.3 (8.7)	NA	Gauthier 2006	22	66.3 (9.0)	NA	3.0 T	ICA (DMN antérieur et postérieur)			x
Gardini, 2015	21	70.6 (4.7)	>24	Petersen 2001	21	69.8 (6.5)	>27	3.0 T	SB (Seed = PCC)		x	
Xie, 2015	30	72.6 (4.8)	27.1 (1.6)	Petersen 2004	26	70.3 (4.8)	28.2 (1.3)	1.5 T	SB (Seed = Précunéus droit et gauche)	x		

Tableau 2 : Travaux publiés étudiant le DMN dans la MCI. Adapté de Badwar 2016.
n : Nombre de participants ; Age et MMS exprimé en moyenne (écart-type) ; SB : Seed-Based ; PCC : Cortex cingulaire postérieur ; Ctrl : Contrôles.

2.4. Altération du DMN dans la MA à un stade prodromal

Il existe actuellement peu de travaux étudiant les modifications du DMN chez des patients atteints d'une MA à un stade prodromal définie selon les critères de Dubois 2014, c'est-à-dire ayant une preuve d'amyloïdopathie (en imagerie TEP ou dans l'analyse du liquide cébro-spinal) et avec une atteinte cognitive modérée. Nous retrouvons 4 études comparatives incluant 82 patients. (**Tableau 3**).

Etude	Patients				Contrôles			IRM	Méthode d'analyse	MA<Ctrl	MA>Ctrl	MA= Ctrl
	n	Age	MMSE	Critères d'inclusion	n	Age	MMSE					
Myers, 2013	23	69.3 (7.4)	NA	Gautier 2006 + PET-PIB	12	63.8 (5.2)	NA	3.0 T	ICA	x		
Koch, 2015	24	68.2 (8.4)	NA	Gautier 2006 + PET-PIB	16	64.8 (5.4)	NA	3.0 T	ICA	x		
Yi, 2015	10	71.2 (2.5)	23.4 (0.8)	Petersen 2001 + PET-PIB	12	71.8 (1.2)	27.4 (0.4)	3.0 T	ICA	x		
Dillen, 2017	25	70.8 (6.2)	25.0 (2.2)	Dubois 2014	25	62.4 (7.0)	29.2 (1.3)	3.0 T	ICA + ROI-to-ROI	x		

Tableau 3 : Travaux publiés étudiant le DMN dans la MA a un stade prodromal.
n : Nombre de participants ; Age et MMS exprimé en moyenne (écart-type) ; Ctrl : Contrôles.

Deux travaux de l'équipe de Sorg à Munich retrouvent une altération du DMN évalué en ICA chez une population de patients MA prodromale avec un preuve de pathologie amyloïde objectivée par un TEP amyloïde (Koch, 2015; Myers, 2014). Ces deux études utilisent la même population (avec un recrutement un peu plus important pour celle de Koch, 2015). Ces études montrent une altération isolée du DMN postérieur évalué en ICA chez les patients comparativement aux contrôles (**Figure 6**).

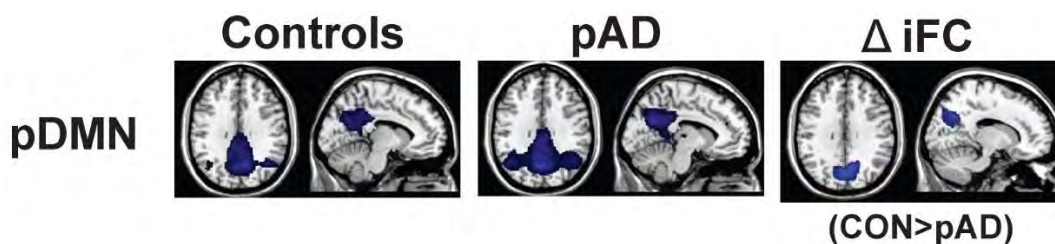


Figure 6 : Comparaison du DMN postérieur (pDMN) entre sujets contrôles et patients atteints d'une MA prodromale (pAD). Expression de la différence : ΔiFC . $P < 0.05$ FWE-corrigée.
Figure issue de Myers, 2014.

Cependant il est difficile de comparer ces travaux à ceux dans la MA à un stade plus avancé car les populations sont caractérisées sur le plan neuropsychologique par une batterie de tests différente des autres études. En effet, nous ne disposons dans ces travaux, que du score CERAD (Consortium to Establish a Registry for AD, Morris, 1989) qui était de 66.3 (écart-type de 10.8) chez les patients et de 88.1 (écart-type de 6.8) chez les contrôles.

Une méthodologie similaire a été appliquée dans le travail de Yi (Yi, 2015). Il y est retrouvé une différence toujours localisée dans le DMN postérieur (**Figure 7**).

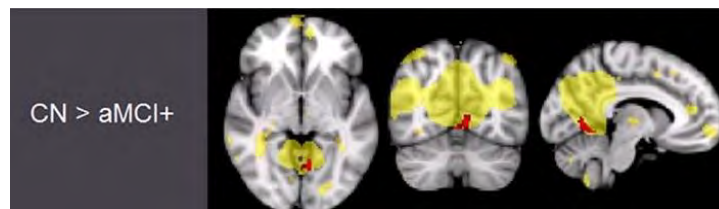


Figure 7 : Comparaison du DMN postérieur (pDMN) entre sujets contrôles (CN) et patients atteints d'une MA prodromale (aMCI+). Voxels significativement différents en rouge ($p < 0.001$ non corrigé) masqués par le DMN moyen en jaune. Figure issue de Yi, 2015.

La principale limitation de cette étude est le faible nombre de participants dans chaque groupe, respectivement 10 patients et 12 contrôles.

Enfin en 2017, Dillen et al. utilisent une méthode différente fondée sur de l'ICA sur lequel une méthode ROI-to-ROI est appliquée (Dillen, 2017). La population étudiée est sélectionnée, selon les critères de Dubois 2014. Une déconnexion entre le cortex préfrontal ventro-médian et le PCC, ainsi qu'entre l'hippocampe gauche et le DMN postérieur, est retrouvée chez les patients atteints de MA à un stade prodromal comparativement aux contrôles (**Figure 8**).

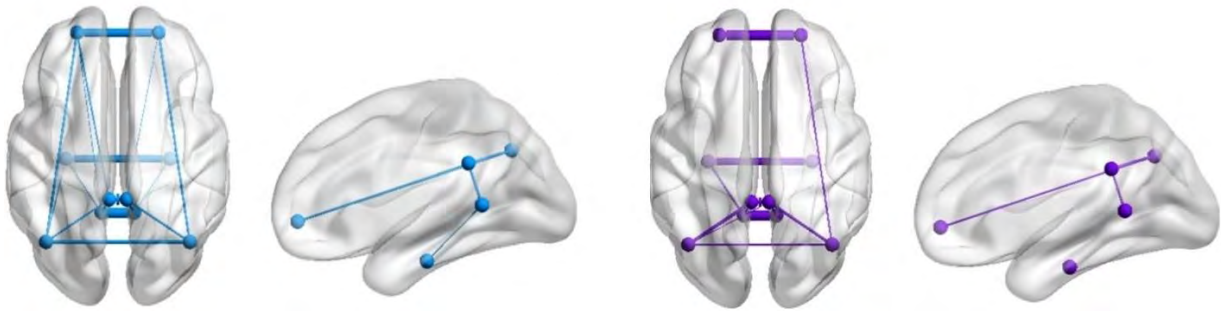


Figure 8 : Corrélations significatives entre les nœuds du DMN chez les contrôles (en bleu) et les patients atteints d'une MA prodromale (en vert). L'épaisseur de la ligne indique la force de la corrélation. Figure issue de Dillen, 2017.

Une des principales limites de cette étude est la différence significative d'âge entre les patients et les contrôles, les patients étant significativement plus âgés. Or, il a été montré que la connectivité fonctionnelle au sein du DMN diminue avec l'âge (Jones, 2011). Par ailleurs, la méthodologie qui associe une méthode en ROI-to-ROI à partir de données issues d'une ICA n'est pas classique dans cette étude et peut paraître complexe.

Ainsi, au vu de l'hétérogénéité des données disponibles actuellement dans la littérature, on ne peut affirmer que le DMN soit altéré dans la MA à un stade prodromal.

2.5. Répercussions cliniques de l'altération du DMN dans la MA

La traduction clinique des anomalies de connectivité au sein du DMN, chez les patients, n'est pas clairement établie. Peu d'études ont montré des corrélations entre les altérations fonctionnelles observées et les performances cliniques des patients. Certains auteurs ont montré une corrélation inverse entre la force de la connectivité dans les régions frontales et pariétales inférieures gauches du DMN avec les scores aux STMS (Short Test Mental Status) (Jones, 2011). D'autres retrouvent une corrélation positive entre la connectivité fonctionnelle du DMN et les performances au rappel différé d'un test de mémoire antérograde verbale (Weiler, 2015)

ou à un ensemble plus large de tests neuropsychologiques comprenant de la mémoire antérograde verbale mais également des empan et de la vitesse de traitement de l'information (Binnewijzend, 2012). Ces divergences peuvent être en partie expliquées par la différence de méthodes d'analyse du DMN et de tests neuropsychologiques utilisés.

2.6. Possibles biais méthodologiques dans l'étude du DMN dans la MA

Il existe des difficultés méthodologiques lors de l'étude du DMN chez les patients avec une MA. En effet, par rapport aux sujets sains, les patients porteurs d'une MA ont une atrophie corticale et des anomalies de la substance blanche pouvant créer un biais dans la comparaison de la connectivité fonctionnelle. Ainsi, dans de nombreuses études ayant montré l'altération du DMN chez les patients atteints de MA, l'atrophie cérébrale n'était pas un paramètre contrôlé dans les analyses (Balthazar, 2014; Greicius, 2004; Weiler, 2015; Zhang, 2010). Une des altérations retrouvée de façon reproductible est la diminution de la corrélation fonctionnelle de l'hippocampe au sein du DMN, or c'est également la première région touchée par l'atrophie dans l'évolution de la maladie. Un contrôle de l'atrophie cérébrale dans l'analyse de la connectivité fonctionnelle au sein du DMN paraît important, afin de s'assurer que les anomalies de connectivité observées sont en lien avec un défaut fonctionnel et non avec la diminution de la taille de la région d'intérêt au sein du réseau. De plus les patients ont davantage de traitements médicamenteux que les sujets sains, notamment des anticholinestérasiques ou des benzodiazépines. Or les traitements psychoactifs modifient également la connectivité fonctionnelle au repos (Pflanz, 2015).

PARTIE II : PATIENTS ET MÉTHODES

Ce projet est une étude ancillaire de **l'étude TELLMA**, qui est une étude **prospective, monocentrique, observationnelle comparée et contrôlée**, qui vise à étudier les substrats neuronaux du langage dans le cadre du vieillissement normal et pathologique.

Ce protocole a été développé sur une idée originale de Mme Aurélie Pistono (post doctorante) et de Mme Mélanie Jucla (Unité de Recherche Interdisciplinaire Octogone-Lordat EA4156), la responsable scientifique est Mme Mélanie Jucla, l'investigateur coordonnateur est le Pr Jérémie Pariente (laboratoire INSERM ToNIC) et le responsable imagerie est M. Patrice Péran (laboratoire INSERM ToNIC). Un avis favorable du CPP a été obtenu le 10/03/2016 (n° 2-15-35).

CHAPITRE I : PROBLÉMATIQUES ET OBJECTIFS DU TRAVAIL

L'objectif de ce travail de comparer le Default Mode Network étudié en IRMf chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer à un stade prodromal précoce et des sujets contrôles.

Nous souhaitons confronter les résultats obtenus dans cette population spécifique de patients souffrant de MA à un stade prodromal avec des biomarqueurs positifs dans le liquide cébrospinal à ceux de la littérature chez les patients atteints de MA à un stade plus avancé et de patients MCI.

Nous souhaitons également étudier les différences au sein du DMN par différentes méthodes d'analyse de la connectivité fonctionnelle (Seed-based, ICA, ROI to ROI) et en utilisant une méthodologie rigoureuse, notamment sur la prise en compte de l'atrophie cérébrale.

Nous formulons l'hypothèse qu'il existerait une altération du DMN au sein de notre population de patients atteints d'une MA à un stade prodromal. Notre hypothèse secondaire est que les possibles altérations observées seraient corrélées avec les performances cliniques des patients et tout particulièrement les performances en mémoire épisodique.

Le **critère de jugement principal** de notre étude est la différence de connectivité au sein du DMN analysée selon une méthode « seed-based » avec prise en compte de l'atrophie entre le groupe des patients et le groupe contrôle.

Les **critères de jugement secondaires** de l'étude sont :

- La différence de connectivité mesurée en ROI-to-ROI et en ICA au sein du DMN avec un contrôle de l'atrophie cérébrale
- Les corrélations entre les différences observées en connectivité fonctionnelle au sein du DMN et les performances en mémoire des patients.

CHAPITRE II : POPULATION

Deux groupes de participants ont été constitués : des patients atteints de MA débutante et des participants contrôles en bonne santé appariés en âge, genre et niveau socio-culturel.

Les patients étaient recrutés au sein de l'Unité de Neuropsychologie du service de Neurologie par le Professeur Jérémie Pariente (Hôpital Pierre Paul Riquet, CHU de Toulouse). Les participants contrôles étaient recrutés par voie d'affichage et par communication orale au sein des associations France Alzheimer et de l'Université Populaire du Grand Toulouse (UPTG).

Les critères d'inclusion pour l'ensemble des participants étaient un âge compris entre 60 et 85 ans ; l'obtention du consentement éclairé écrit du participant ; un niveau de français compatible avec la passation des différents tests neuropsychologiques ; une latéralité manuelle droite et une préservation de l'autonomie dans la vie quotidienne mesurée par un score de 0 ou 1 au questionnaire d'autonomie 4-IADL (Lawton, 1969).

Les critères applicables aux patients étaient un diagnostic de maladie d'Alzheimer « typique » à un stade prodromal selon les critères de l'IWG-2 (Dubois, 2014) avec :

- Une altération mnésique confirmée par le test du RL/RI16 ;
- Une preuve d'amyloïdopathie à la ponction lombaire caractérisée par une élévation des protéines tau phosphotau associée à une diminution de la protéine A β 42 ou un rapport IATI ≤ 0.8 . Dans les cas de profils ambigus, un rapport A β 40/A β 42 < 0.045 était considéré comme évocateur de MA.

Les patients devaient également avoir une autonomie préservée en vie quotidienne avec un score d'IADL < 1 (Graf, 2008) ainsi qu'un score supérieur ou égal à 24/30 au Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein, 1975) .

CHAPITRE III : SCHÉMA DE L'ÉTUDE

L'étude comprenait 3 examens regroupés en 2 jours (**Figure 9**). L'ensemble des examens avait lieu dans l'Unité INSERM TONIC à Toulouse (Pr Pierre Payoux).

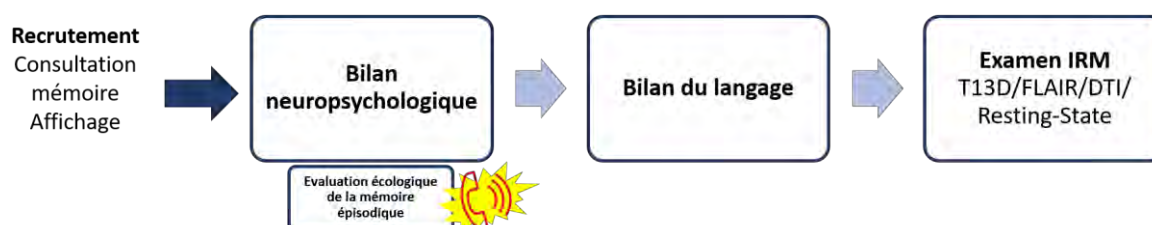


Figure 9 : Schéma expérimental de l'étude

1/ Bilan neuropsychologique

Les bilans neuropsychologiques (BNP) étaient réalisés par l'équipe de recherche du protocole TellMA composée d'une post doctorante (Mme Aurélie Pistono), d'une doctorante (Mme Laura Guerrier) et d'une étudiante en master 2 (Mme Marie Rafiq). Les épreuves et échelles administrées évaluaient plusieurs domaines cognitifs (**Tableau 4**).

Domaine cognitif exploré	Test réalisé
Mémoire antérograde verbale	RL/RI 16 (Van der Linden, 2004)
Mémoire antérograde visuelle	Test des portes, partie A (Baddeley, 1994)
Mémoire à court terme	Empans auditivo-verbaux endroit WAIS-III (Wechsler, 2008)
Mémoire de travail	Empans auditivo-verbaux envers WAIS-III
Praxies	Batterie de Mahieux (Mahieux-Laurent, 2009)
Fonctions exécutives	Trail Making Test parties A et B (Army, 1944)
Gnosies	Figures enchevêtrées du PEGV (Agniel, 1992)
Plainte mnésique	Questionnaire de plainte cognitive de McNair (McNair, 1983)
Humeur	
Motivation	

	Questionnaire de dépression de Beck (Beck, 1996)
	Échelle d'apathie de Starkstein (Starkstein, 1992)

Tableau 4 : Détail de l'évaluation neuropsychologique

Quand des épreuves avaient été réalisées au cours de l'année précédente, une version parallèle du test était systématiquement utilisée, lorsque celle-ci était disponible, pour éviter un effet test/re-test.

2/ Evaluation « écologique » de la mémoire épisodique

Une évaluation écologique spécifique de la mémoire épisodique a été développée pour ce protocole par Mesdames Aurélie Pistono et Béatrice Lemesle (Psychologue spécialisée en neuropsychologie, Unité de Neuropsychologie du service de Neurologie, CHU Purpan). Cette épreuve a déjà été utilisée lors d'une étude sur le discours narratif de patients atteints d'une MA à un stade prodromal (Pistono, 2019).

Elle consistait en la survenue d'un mini-événement scénarisé intervenant au milieu du bilan neuropsychologique : entre deux tests, une sonnerie de téléphone (déclenchée discrètement par l'examineur) retentit dans la salle d'examen. L'examineur interrompt alors le bilan et cherche avec le patient l'origine de la sonnerie. Ils découvrent un téléphone oublié dans une veste posée sur une chaise à l'entrée de la salle. L'examineur demande alors au patient s'il accepte que la séance soit interrompue, le temps que l'examineur rapporte le téléphone à son propriétaire (un collègue dont le bureau est au 1^{er} étage et qui l'a oublié dans la salle). Après 5 minutes, l'examineur revient et la séance reprend. Après 20 minutes, le patient doit rappeler l'événement qui a interrompu la séance. Le patient doit rappeler l'événement ainsi que son contexte (quoi ? où ? quand ?) en rappel libre puis en rappel indicé, enfin une épreuve de reconnaissance est proposée (**Tableau 5**). Les éléments du rappel libre sont cotés de 0 à 2 en fonction de la précision de la réponse du participant. Un point supplémentaire est attribué si la

réponse du participant inclut des éléments de reviviscence. Les éléments du rappel indicé et de la reconnaissance sont cotés sur 1 point. Les scores du rappel libre, du rappel total et du rappel total + reconnaissance sont, chacun, cotés sur 17 points.

	Rappel libre	Score /17	Rappel indicé	Score /17	Reconnaissance	Score /17
Quoi	Un téléphone sonne (/2)		Quel bruit a retentit ? (/1)		Un téléphone / une alarme (/1)	
	L'examineur se questionne sur ce téléphone (/2)		Quelle a été ma réaction lorsque j'ai tenu le téléphone ? (/1)		J'ai été surprise / je m'y attendais (/1)	
	Conversation téléphonique (/2)		Qu'ai-je dit pendant la conversation ? (/1)		J'ai demandé qui la personne voulait joindre / j'ai demandé un renseignement (/1)	
Où	Le téléphone vient d'un vêtement sur la chaise (/2)		D'où précisément venait la sonnerie ? (/1)		La sonnerie provenait de la poche d'un vêtement / du tiroir (/1)	
	L'expérimentateur ramène le téléphone (/2)		Où me suis-je absentée ? (/1)		Dans le bureau de ma collègue / à l'accueil (/1)	
Quand	Moment du bilan (/2)		A quel moment de la séance ? (/1)		En début de séance / au milieu (/1)	
	Durée de la conversation (/2)		Combien de temps suis-je restée au téléphone ? (/1)		1 minute / 10 minutes (/1)	
	Durée de l'absence /2		Combien de temps me suis-je absentée /1		1 minute / 10 minutes (/1)	
Reviviscence (/1)			-		-	

Tableau 5 : Grille réponse de l'épreuve de mémoire épisodique écologique

Les réponses des patients étaient systématiquement enregistrées par un dictaphone. Une double cotation de l'épreuve écologique a été effectuée par Marie Rafiq et Aurélie Pistono en aveugle pour 10 participants (5 de chaque groupe). Le coefficient pondéré d'accord inter-observateur de ces évaluations était à 0.86 (IC95% : [0,73-0,99]) soit >0.8. Par la suite, tous les enregistrements ont été cotés par le même évaluateur (Marie Rafiq) sur la base des enregistrements audio.

3/ Evaluation du langage

Le bilan de langage était réalisé par la même équipe de recherche que le bilan neuropsychologique avec la participation supplémentaire d'une étudiante en Master 2 de linguistique (Mme Mélanie Gimeno). Au moins deux membres de l'équipe étaient présents à chaque évaluation. Le bilan utilisait la batterie complète du GREMOT (Bézy, 2016) qui consiste en 23 tests évaluant de façon exhaustive le langage sur la production, la compréhension et la transposition dans leurs modalités orale et écrite. Une partie de ces tests était effectuée sur ordinateur et enregistrée par dictaphone.

4/ Examen IRM

Les examens IRM étaient effectués dans l'unité Inserm ToNIC sur une IRM 3T Philips ACHIEVA. Des séquences structurales étaient réalisées en premier avec un T13D, une séquence FLAIR et une séquence de DTI.

Pour la séquence d'IRMf de repos, la consigne était donnée aux sujets : « de rester éveillés les yeux fermés, d'essayer de se relaxer, de ne pas bouger et de ne penser à rien de particulier pendant quelques minutes ». La séquence utilisée durant l'IRMf de repos était une séquence Echo Planar Imaging (EPI) pondérée en T2*. Un volume cérébral de résolution 3 x 3 x 3 mm³ était acquis toutes les 2,83 secondes. La durée totale de la séquence de Resting State était de 9 minutes et 38 secondes.

CHAPITRE IV : ANALYSE DES DONNÉES

J'ai effectué l'ensemble des analyses sous la direction de **M. Patrice Péran** (laboratoire INSERM ToNIC).

1/ Analyse statistique des données démographiques et comportementales

Les analyses statistiques des données démographiques et comportementales ont été réalisées avec le logiciel R (www.R-project.org). La normalité des distributions était évaluée par des tests de Shapiro-Wilk. Lorsque les données avaient une distribution normale, des t-tests de Student étaient utilisés sinon les comparaisons étaient effectuées par des tests de Mann-Whitney.

Pour l'analyse des données comportementales, une correction de Bonferroni a été appliquée pour l'ensemble des scores issus du bilan neuropsychologique ainsi que pour l'ensemble des scores du bilan de langage.

2/ Analyse des données d'imagerie structurale

L'atrophie cérébrale était estimée par une méthode de Voxel Based Morphometry (VBM) (Ashburner, 2005). Pour cette analyse, nous avons utilisé la Computational Anatomy Toolbox (CAT) (<http://www.neuro.uni-jena.de>) sous SPM12. Les T1 de chaque participant étaient recalés manuellement sur l'origine de la commissure antérieure puis les images étaient prétraitées sous CAT avec une coregistration dans un espace normalisé MNI (Montreal Neurological Institute) puis une segmentation entre matière grise, matière blanche et liquide cébrospinal selon des cartes de probabilité tissulaire fournies par la toolbox. La qualité du prétraitement était évaluée visuellement pour chaque participant. Puis les segmentations de matière grise étaient lissées sous SPM12 avec un filtre de 8mm. Les comparaisons des images

lissées étaient effectuées par un modèle statistique de t-test à 2 échantillons avec un ajustement de l'analyse par le volume total intracrânien de chaque sujet estimé lors du prétraitement des données ainsi que par l'âge. La comparaison a été effectuée en utilisant l'âge des participants et le volume total intra-crânien en covariables. Le seuil de significativité retenu était un seuil de $p < 0.05$ avec une correction Family Wise Error (FWE) et un seuil de 50 voxels par clusters était appliqué.

Les anomalies de la substance blanche étaient évaluées par deux méthodes :

- Un calcul de score de Fazekas (Fazekas, 1987), calculé visuellement sur les séquences FLAIR de chaque patient par le même examinateur (Marie Rafiq) en ouvert dans les deux groupes,
- Une méthode de quantification automatique des lésions de la substance blanche. La segmentation automatique des lésions a été réalisée via l'algorithme LPA (Lesion Prediction Algorithm) (Schmidt, 2012) implémenté dans la toolbox LST version 2.0.15 (www.statisticalmodelling.de/lst.html) pour SPM12 à partir des images FLAIR de chaque sujet. La détermination de l'algorithme optimal de traitement des données a été effectuée par inspection visuelle des résultats pour différents algorithmes et à différents seuils. Le volume total lésionnel (en ml) pour chaque patient était mesuré par LST. La comparaison des volumes lésionnels entre les deux groupes était ensuite effectuée par un test statistique non-paramétrique de Mann et Whitney avec un seuil de significativité à $p < 0.05$.

3/ Analyse de l'IRM fonctionnelle

Nous avons utilisé « the Conn toolbox v18.b » (www.nitric.org/projects/conn) pour traiter les données de connectivité cérébrale fonctionnelle au repos.

3.1. Prétraitement des images

Le prétraitement spatial et temporel des images a été réalisé selon différentes étapes via l'interface de la « Conn toolbox » de prétraitement des données d'IRM fonctionnelle de repos comportant :

- Une étape de *réalignement* ;
- Une correction du décalage temporel d'acquisition des coupes (*slice-timing*) ;
- Une *segmentation* des données structurales de la matière grise, de la matière blanche et du liquide cérebrospinal ainsi qu'une *coregistration* des images structurales de chaque patient dans un espace stéréotaxique commun, ici nous avons utilisé le template MNI (Montreal Neurological Institute) comme cadre anatomique de référence ;
- Une *normalisation indirecte* des données fonctionnelles (les données structurales sont normalisées dans l'espace MNI puis la même transformation est appliquée aux données fonctionnelles, à l'inverse de la normalisation directe avec laquelle les données structurales et fonctionnelles sont normalisées séparément) ;
- Une correction du bruit sur les données fonctionnelles (*ART-based scrubbing*) ;
- Un *lissage spatial* des données normalisées en utilisant un filtre de 8mm.

Enfin, après une étape de correction du « bruit » correspondant aux corrélations spontanées du signal BOLD avec des éléments extra-cérébraux, une régression multiple a été réalisée pour les paramètres de mouvements (6 paramètres de mouvements de la tête : x, y, z en translation et rotation). Les “spikes” de mouvement étaient également inclus comme régresseurs avec le mouvement global moyen, le signal de la substance blanche et du liquide cérébro-spinal. Le signal a enfin été filtré temporellement selon une bande passante de [0.01 Hz - 0.1 Hz] déterminée selon les données de la littérature (Biswal, 1995; Dai, 2018).

Le prétraitement des images a été effectué de manière identique pour les patients et les contrôles.

Un des enjeux méthodologiques de ce travail a été de comparer une population de sujet sains avec des patients présentant des anomalies cérébrales structurelles dans le cadre de leur MA. Afin que l'atrophie cérébrale ne soit pas un biais dans l'analyse de la connectivité fonctionnelle au repos, un masque individuel de la substance grise a été appliqué sur les ROI de chaque sujet. Ce masque a été déterminé lors du prétraitement des images dans la toolbox Conn par une segmentation automatisée de la substance grise pour chaque sujet. Ainsi seuls les voxels des ROI correspondant à de la substance grise ont été pris en compte dans l'analyse.

Afin d'éviter des biais liés au prétraitement des images, plusieurs méthodes de prétraitement ont été évaluées durant cette étude. Nous avons notamment utilisé une méthode de normalisation directe ainsi qu'une méthode de prétraitement des images utilisant simplement la toolbox SPM 12. Les résultats étant peu modifiés selon les différentes méthodes de prétraitement, ici, seuls les résultats du prétraitement mentionné ci-dessus seront exposés.

3.2. Méthode Seed-Based

Afin d'évaluer le DMN, nous avons comparé les cartes de connectivité du Cortex Cingulaire Postérieur entre les patients atteints de MA et les contrôles. Le PCC était défini selon l'atlas « network DMN » implémenté dans la toolbox Conn (coordonnées MNI = 1,-61,38) (**Figure 10**). Les networks définis dans la toolbox sont issus d'une analyse en ICA sur 497 sujets issus des données du Human Connectome Project (<https://www.humanconnectome.org>).

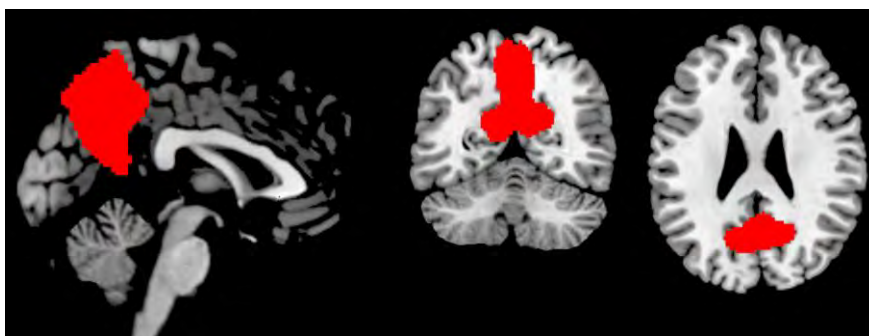


Figure 10 : Source PCC d'après les networks de Conn

Pour chaque sujet, la série temporelle moyenne des voxels de la source était extraite. Chaque série temporelle était ensuite corrélée avec le reste des voxels du cerveau. On obtenait ainsi une carte de R-scores qui était ensuite transformée par une transformation de Fisher en carte de Z-score pour que les données puissent être comparées.

Les cartes de connectivité normalisées de la source PCC obtenues pour chaque groupe ont ensuite été comparées par des tests non paramétriques avec un seuil de significativité pour le cluster à $p < 0.05$ corrigé pour le False-Discovery Rate et un seuil pour le voxel à $p < 0.001$.

3.3 Analyse des réseaux en ROI-to-ROI

Les régions d'intérêt (ROI) du Default Mode Network ont été définies grâce à l'atlas fonctionnel de Shirer (Shirer, 2012) comportant 19 régions séparées en DMN ventral et dorsal. Cet atlas présente l'avantage d'être fondé sur une ségrégation fonctionnelle et non anatomique des différentes régions cérébrales.

Chacune des ROI du DMN a été ensuite définie dans les analyses de 1^{er} niveau. La série temporelle moyenne du signal BOLD a été calculée dans chacune de ces régions. Un coefficient de corrélation de Pearson a été calculé entre chaque paire de ROI afin d'obtenir une matrice de connectivité. La normalité des tests statistiques a été augmentée en appliquant une transformation de Fisher sur les valeurs de corrélation. L'étude des contrastes entre groupes et

entre les ROI a été réalisée par des tests non paramétriques de permutation. Le seuil de connectivité entre deux ROI était de $p < 0.05$ corrigé pour le FDR. Puis des analyses en Network Based Statistics (NBS) étaient réalisées pour évaluer la force de la connectivité fonctionnelle. Chaque corrélation était étudiée selon 2 paramètres : la connexion ROI to ROI (par intensité) et le ROI source (par taille). Le seuil de significativité utilisé pour les analyses de réseau en NBS était de $p < 0.05$ corrigé pour le FWE.

3.4. Méthode d'étude en composantes indépendantes (ICA)

L'analyse de groupe en composantes indépendantes a été réalisée en utilisant la Conn toolbox. Cette méthode permet d'identifier un nombre prédéfini de réseaux de régions fonctionnellement connectées. Pour cela, la toolbox utilise l'approche de « group-level ICA » de Calhoun (Calhoun, 2001). L'algorithme utilisé est celui de fastICA. Le nombre de composantes estimées était de 40. L'algorithme GICA1 était ensuite utilisé pour reconstruire les cartes spatiales de connectivités pour chaque sujet. Les composantes d'intérêt étaient ensuite déterminées par une méthode d'ajustement par rapport à un modèle. Pour cela, un outil disponible dans la toolbox permettait de comparer chaque composante avec un réseau modèle. Nous avons choisi trois modèles de référence : le DMN ventral et dorsal de Shirer et le DMN selon la Conn toolbox. Les composantes d'intérêt étaient ensuite compilées en carte spatiale pour chaque sujet. Une carte moyenne était réalisée pour les contrôles et les patients et ces cartes étaient comparées par des tests non paramétriques avec un seuil de significativité pour le cluster à $p < 0.05$ corrigé pour le False-Discovery Rate et un seuil pour le voxel à $p < 0.001$.

4/ Etude des corrélations entre données comportementales et fonctionnelles

Des corrélations ont été analysées entre les résultats significatifs obtenus dans la comparaison des cartes de connectivité fonctionnelle entre patients et contrôles et les performances en

mémoire épisodique des patients. Des tests statistiques de corrélation de Spearman ont été appliqués avec un seuil de significativité de $p < 0.05$ (statistiques effectuées sous R v3.3.2).

PARTIE III : RÉSULTATS

CHAPITRE I : DESCRIPTION DE LA POPULATION

24 patients et 24 contrôles ont été inclus. Les deux groupes étaient comparables en âge, niveau socioculturel et genre (**Tableau 6**). Les patients avaient un score au MMSE significativement plus bas que les contrôles avec en moyenne 25.5/30 (+/-2.6).

	Groupe patients (n=24)	Groupe contrôles (n=24)	p-value
Âge (années)	72.9 (6.8)	70.0 (4.0)	0.08
Genre (H/F)	11/13	13/11	0.77
Nombre d'années d'étude	12.5 (4.1)	12.4 (3.6)	0.88
MMSE (/30)	25.5 (2.6)	29.0 (1.1)	<0.001

Tableau 6 : Caractéristiques de la population. Moyenne (écart-type).

CHAPITRE II : ETUDE COMPORTEMENTALE

1/ Bilan neuropsychologique

Les résultats du bilan neuropsychologique sont résumés dans le **Tableau 7**. Il existe une différence significative au test de mémoire antérograde verbale du RL/RI 16 dans tous ses sous-scores et au test de mémoire de reconnaissance visuelle (le test des Portes). La taille d'effet la plus importante est observée pour la somme des 3 rappels libres (d de Cohen = 2,43). Il n'est pas mis en évidence de différence entre les patients et les contrôles pour les autres tests neuropsychologiques. Aucune différence significative pour les auto-questionnaires de Beck et de Starkstein n'apparaît entre nos deux groupes.

Enfin il existe une tendance vers une différence entre les deux groupes pour l'épreuve des empanns endroits, le Trail Making Test et les figures enchevêtrées du PEGV sans que cette différence ne reste significative avec correction de Bonferroni.

Epreuve	Groupe patients		Groupe contrôles		p-value	p-value corrigée	d de Cohen
RL/RI							
Rappel Immédiat (/16)	14,3	(1,5)	15,5	(0,9)	0,001	0,014	1
Somme des 3 Rappels Libres (/16)	14	(9,5)	32,3	(4,8)	<0,001	<0,001	2,43
Somme des 3 Rappels Totaux (/48)	30,3	(12)	46,4	(1,9)	<0,001	<0,001	1,87
Rappel Libre Différé (/16)	4,7	(4,6)	12,4	(1,9)	<0,001	<0,001	2,16
Rappel Total Différé (/16)	10,2	(4,8)	15,9	(0,3)	<0,001	<0,001	1,68
Reconnaissance (/16)	14,3	(1,9)	15,9	(0,3)	<0,001	0,001	1,21
Test des Portes, Partie A (/12)	8	(2,6)	10,8	(1,4)	<0,001	0,005	1,35
Empan							
Endroit	5,3	(1)	6	(1)	0,007	0,12	
Envers	4	(0,9)	4,8	(1,4)	0,053	0,957	
Trail Making Test (en s)							
Partie A	50,7	(16,5)	38,8	(12,5)	0,006	0,116	
Partie B	160,5	(94,7)	92,3	(32,4)	0,009	0,169	
B-A	116,5	(81,3)	55,1	(27,9)	0,01	0,18	
Praxies							
Symboliques (/5)	4,8	(0,4)	5	(0,2)	0,167	1	
Mimes (/10)	9,6	(0,9)	9,8	(0,7)	0,281	1	
Gestes Abstrait (/8)	7,5	(1)	7,8	(0,4)	0,39	1	
Figures enchevêtrées du PEGV (/36)	33,8	(2,9)	35,3	(1,1)	0,006	0,113	

Echelle de Beck (/39)	3,3	(3,3)	2,6	(2,2)	0,609	1
Echelle de Starkstein (/42)	11,8	(4,6)	9,5	(4,2)	0,152	1

Tableau 7 : Résultats du bilan neuropsychologique. Moyenne (écart-type)

Lorsque l'on observe la distribution des scores aux différences sous épreuves du RL/RI 16, on remarque une variabilité interindividuelle importante au sein du groupe des patients (**Figure 11** et **Figure 12**).

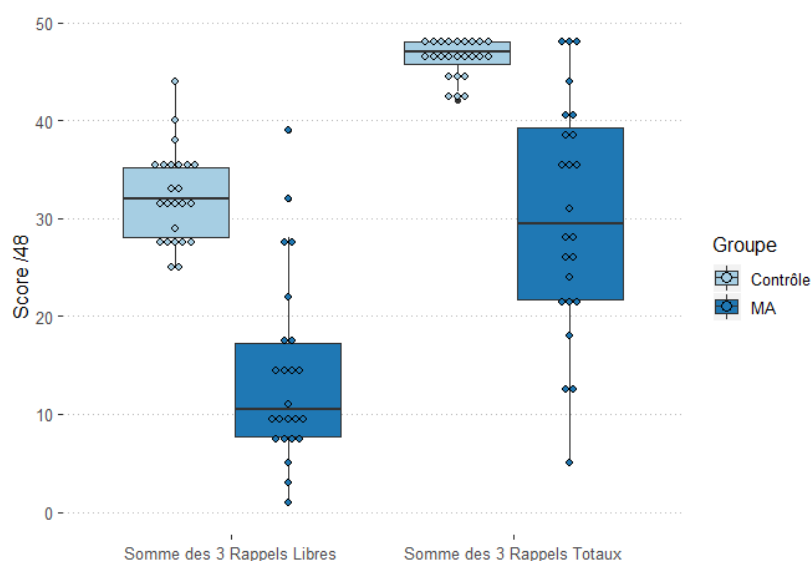


Figure 11 : Distribution des scores aux épreuves de rappels du RL/RI 16

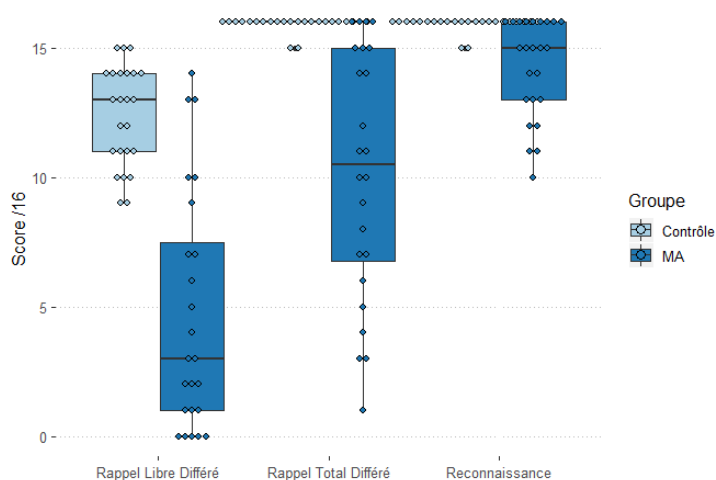


Figure 12 : Distributions des scores aux épreuves de rappel différé et de reconnaissance du RL/RI 16

2/ Evaluation « écologique » de la mémoire épisodique

Les 3 scores de l'évaluation écologique de la mémoire épisodique étaient significativement différents entre les patients et les contrôles (**Tableau 8**). La modalité, dans laquelle les patients étaient le plus déficitaires, était le rappel libre (d de Cohen = 1,41).

Epreuve	Groupe patients		Groupe contrôles		p-value	p-value corrigée	d de Cohen
Rappel Libre	4,8	(3,4)	9	(2,5)	0,00004	0,0001	1,41
Rappel Total	7,8	(4)	11,8	(2,2)	0,0002	0,001	1,23
Rappel Total + Reconnaissance	8,6	(3,5)	11,8	(2,2)	0,0004	0,001	1,11

Tableau 8 : Résultats de l'évaluation "écologique" de la mémoire épisodique. Moyenne (écart-type).

Il existe également une variabilité interindividuelle importante au sein du groupe des patients pour cette épreuve (**Figure 13**).

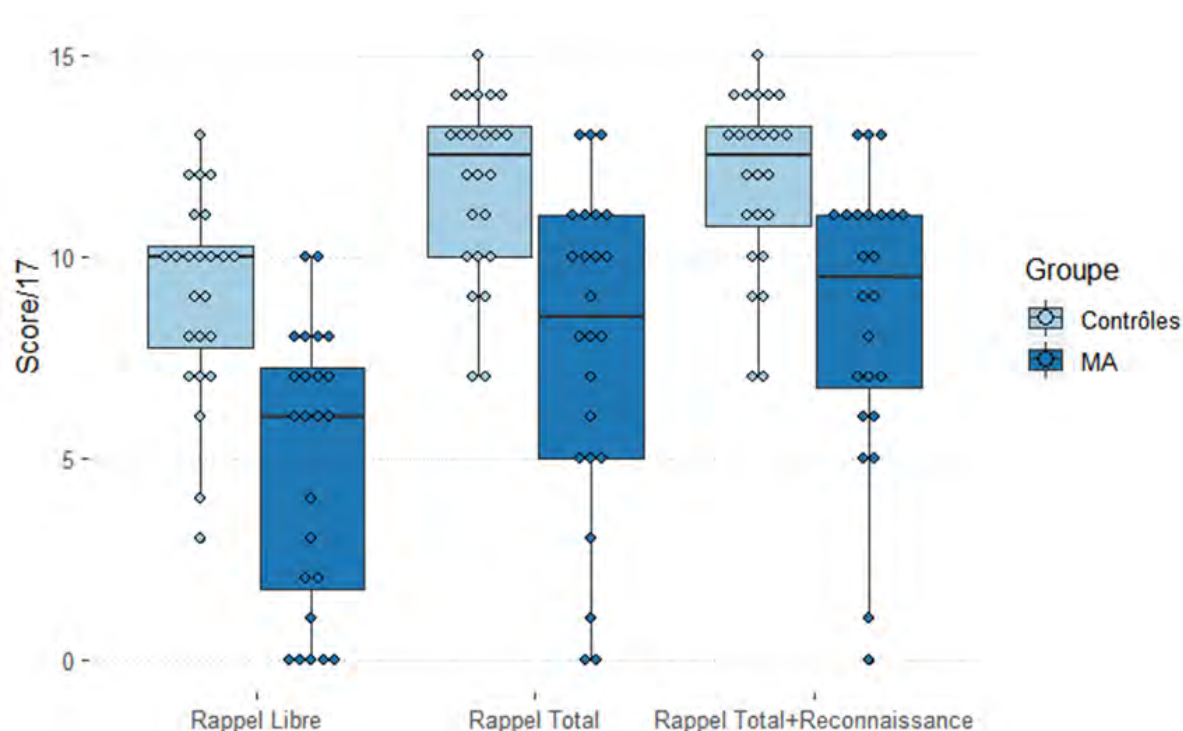


Figure 13 : Distribution des scores de l'évaluation "écologique" de la mémoire épisodique.

3/ Evaluation standardisée du langage

Les performances des patients étaient peu différentes de celles des contrôles sur les différentes épreuves du Grémots (**Tableau 9**). Elles ne sont significativement différentes que sur la modalité lexicale (écriture, dénomination orale de substantifs et de visages célèbres). Le temps global de la compréhension de texte était également abaissé chez les patients par rapport aux participants contrôles. On notera une différence également sur la lecture de logatome et la vérification écrite.

Epreuve	Groupe patients		Groupe contrôles		p-value	p-value corrigée	d de Cohen
Répétition							
Mots (/10)	9,2	(1,0)	9,4	(1,0)	0,301	1	
Logatomes (/6)	5,1	(0,9)	5,5	(0,7)	0,077	1	
Phrases (/4)	3,4	(0,7)	3,5	(0,8)	0,634	1	
Lecture							
Mots (/30)	29,3	(0,9)	29,7	(0,6)	0,151	1	
Logatomes (/15)	13,8	(1,1)	14,7	(0,6)	0,001	0,017	1,00
Fluences							
Verbes	27,1	(11,2)	35,2	(11,7)	0,018	0,4	
Fruits	15,0	(6,0)	19,3	(3,4)	0,004	0,1	
"V"	17,0	(8,0)	17,3	(6,1)	0,888	1	
Elaboration de phrase (/6)	5,3	(0,9)	5,8	(0,7)	0,027	0,604	
Ecriture							
Automatique (/6)	5,9	(0,3)	6,0	(0)	0,171	1	
Mots (/12)	10,0	(1,3)	11,6	(0,5)	<0,0001	<0,0001	1,53
Logatomes (/6)	5,0	(1,0)	5,5	(0,6)	0,049	1	
Phrases (/27)	24,3	(2,0)	25,8	(1,0)	0,004	0,1	
Dénomination							
Substantifs (/36)	32,6	(1,9)	34,7	(1,4)	<0,0001	0,002	1,24
Verbes (36)	31,1	(2,8)	33,1	(3,3)	0,004	0,09	
Visages (/10)	4,8	(2,8)	8,8	(1,2)	<0,0001	0,0001	1,84
Vérification							
Orale (/18)	16,0	(1,6)	17,0	(1,3)	0,009	0,2	
Écrite (/18)	14,0	(2,2)	16,3	(1,7)	<0,0001	0,004	1,17
Compréhension							
Ordres (/6)	5,8	(0,4)	6,0	(0,2)	0,087	1	
Syntaxique (/24)	18,9	(3,6)	21,3	(2,5)	0,011	0,2	
Texte (/3)	2,2	(1,0)	2,7	(0,8)	0,031	0,7	
Texte (temps en s)	80,9	(30,5)	49,3	(15,7)	<0,0001	0,001	-1,29

Tableau 9 : Résultats de l'évaluation du langage. Moyenne (écart-type).

CHAPITRE III : ETUDE D'IMAGERIE STRUCTURALE

1/ Quantification de l'atrophie cérébrale

L'analyse de la densité de matière grise entre les patients et les contrôles a montré une atrophie significative des régions temporales internes, au niveau des deux hippocampes et principalement à gauche (**Figure 14**). Cette analyse a été conduite avec une correction pour les comparaisons multiples au taux « *Family Wise Error* ». Une analyse complémentaire, en utilisant un seuil statistique moins strict ($p < 0,001$, non corrigé), met en évidence une tendance vers une atrophie plus globale des régions temporales internes bilatérales et basifrontales. Dans les deux cas, il n'est pas mis en évidence d'atrophie corticale notamment pariétale.

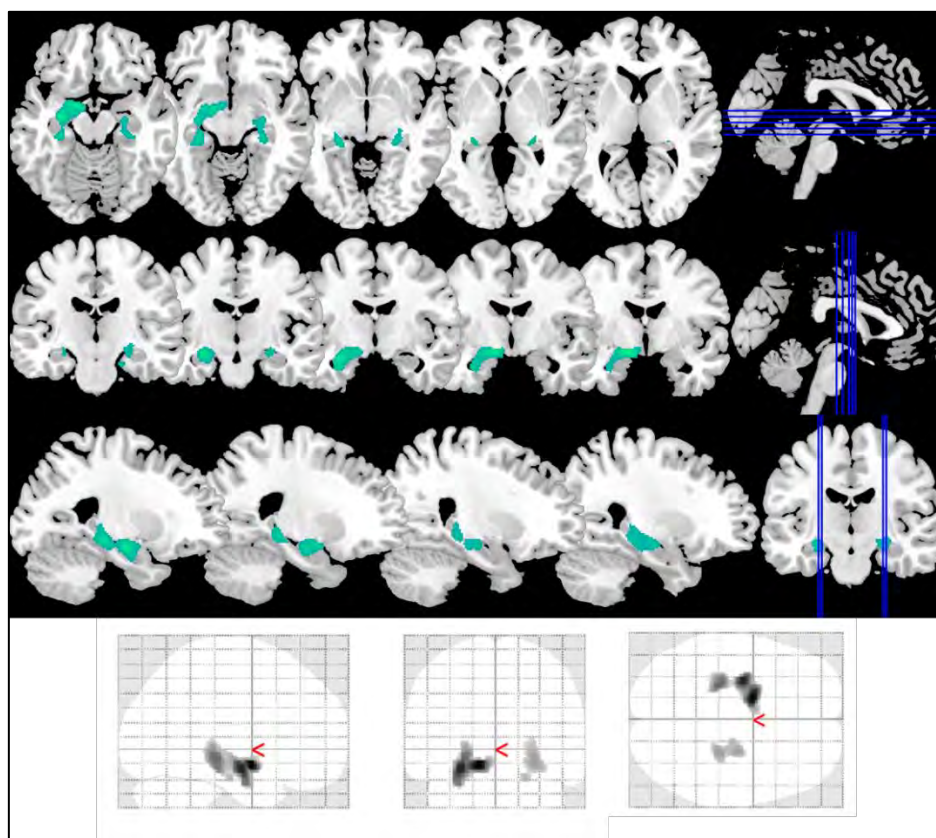


Figure 14 : Analyse en VBM de l'atrophie des patients par rapport aux contrôles. $p < 0.05$ FWE corrigé, cluster > 50 voxels.

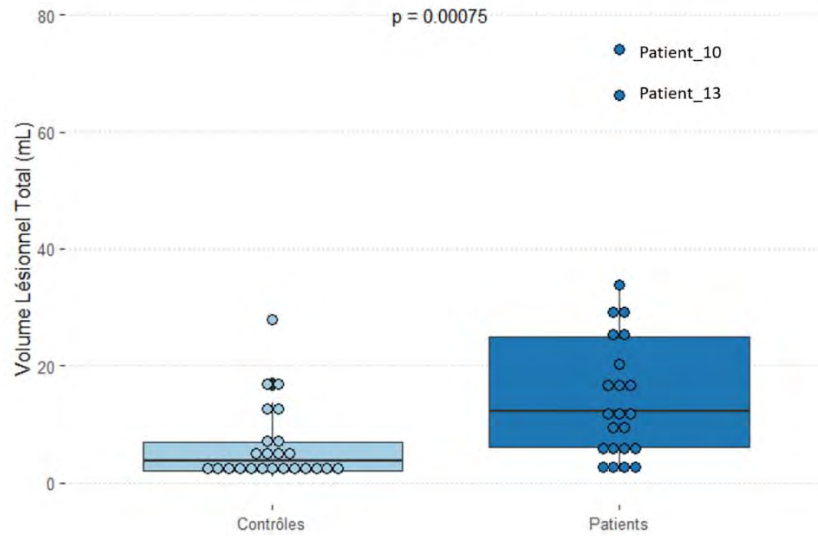


Figure 16 : Quantification automatisée des lésions de la substance blanche (en mL)

Cette différence entre les deux groupes semblait particulièrement portée par deux patients, respectivement les patients 10 et 13. Cependant, lorsque la comparaison était réalisée en l'absence de ces « outliers », il persistait une différence significative de charge lésionnelle entre les deux groupes ($p=0.0022$).

CHAPITRE IV : ÉTUDE DU DEFAULT MODE NETWORK

1/ Méthode Seed- Based

Les cartes de connectivité du cortex cingulaire postérieure ont été créées pour chacun des deux groupes (**Figure 17**).

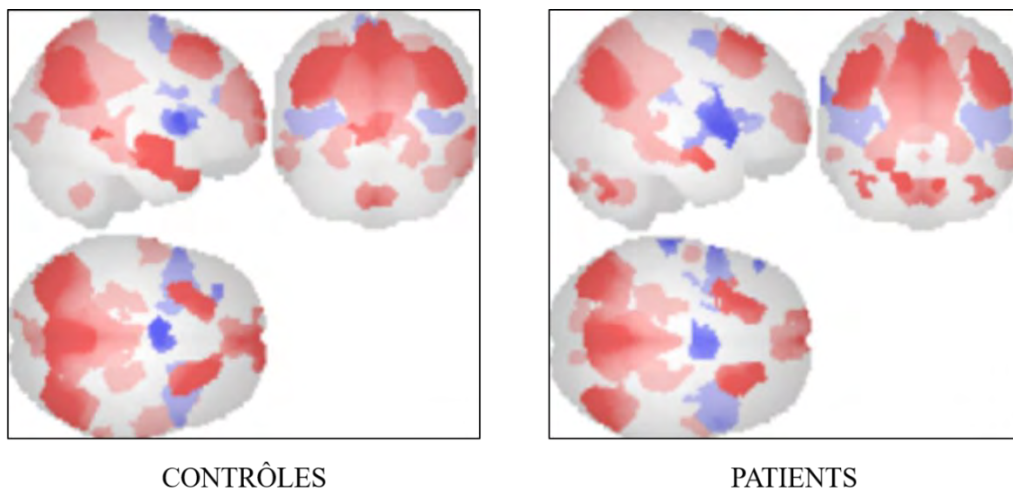


Figure 17 : Carte de connectivité fonctionnelle de la source PCC.
En rouge les corrélations positives et bleu les anti-corrélations.
Seuil pour le cluster $p < 0.05$ FDR-corrigé, seuil du voxel $p < 0.001$.

Lorsque ces deux cartes de connectivité étaient comparées, on observait une différence significative de la connectivité du PCC avec un cluster de voxel situé dans le lobe temporal moyen gauche chez les patients comparativement aux contrôles (**Figure 18**). Aucune différence n'était observée pour la comparaison Patient > Contrôle.

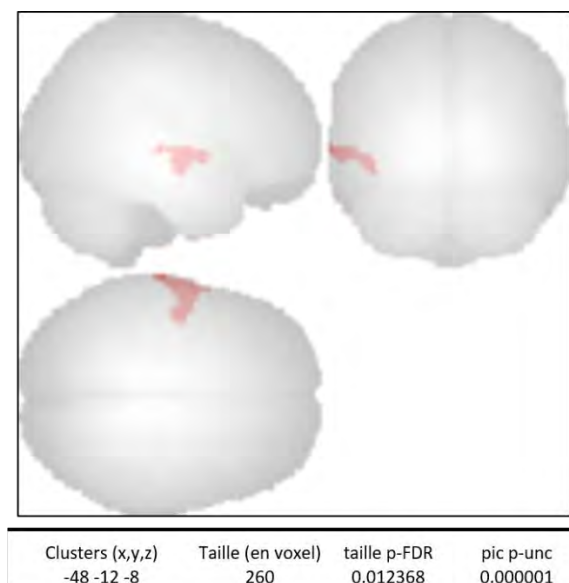


Figure 18 : Comparaison des cartes de connectivité de la source PCC.
Contraste positif Contrôles>Patients.
Seuil pour le cluster $p < 0.05$ FDR-corrigé, seuil du voxel $p < 0.001$.

2/ Etude en ROI-to-ROI

L'étude des régions d'intérêt du DMN selon Shirer permettait de mettre en évidence un réseau de 19 régions interconnectées correspondant au DMN chez les contrôles (**Figure 19**) et les patients (**Figure 20**).

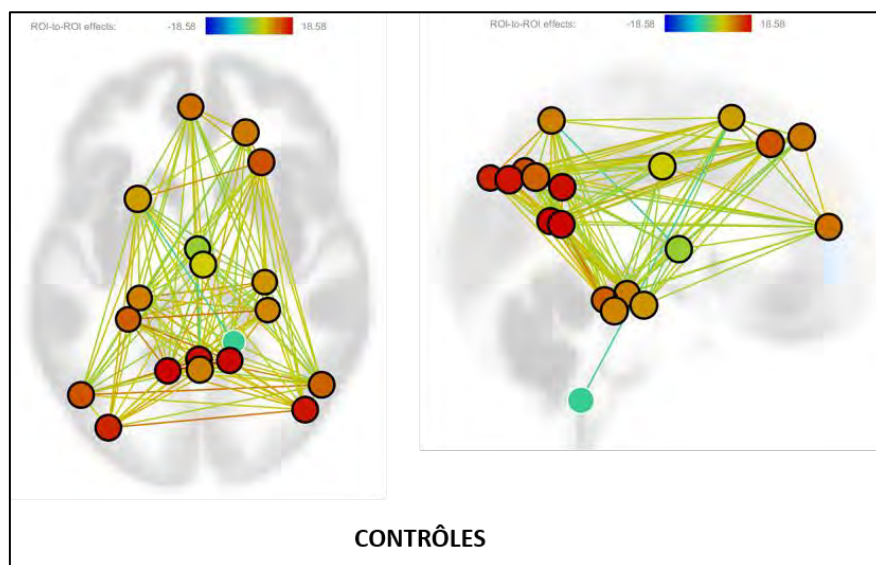


Figure 19 : Connectivité fonctionnelle au sein des 19 ROI du DMN selon Shirer chez les contrôles.
Seuil de la connectivité ROI-to-ROI $p < 0.05$ FDR-corrigée. Seuil du ROI source $p < 0.05$ FDR-corrigée.

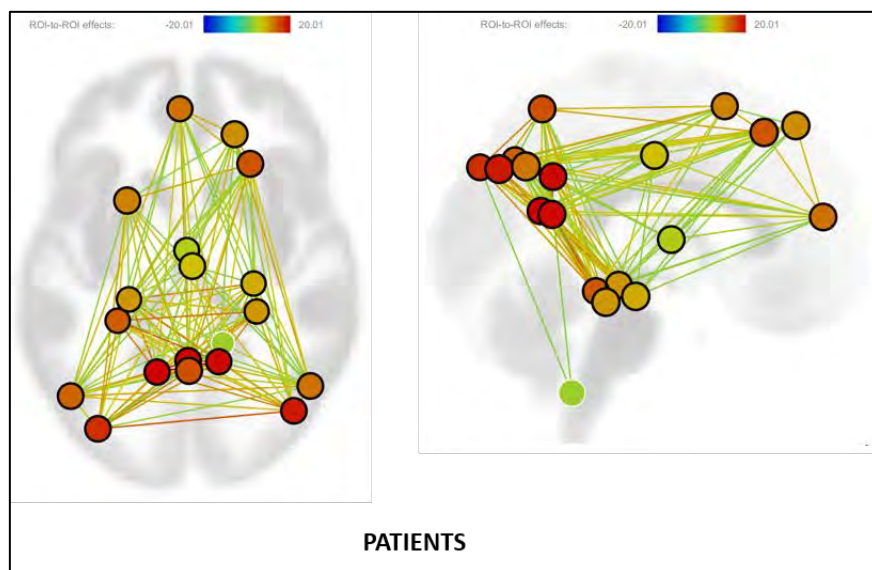


Figure 20 : Connectivité fonctionnelle au sein des 19 ROI du DMN selon Shirer chez les patients. Seuil de la connectivité ROI-to-ROI $p < 0.05$ FDR-corrigée. Seuil du ROI source $p < 0.05$ FDR-corrigée.

La comparaison de la connectivité fonctionnelle ainsi obtenue entre les patients et les contrôles au sein du DMN ne permettait pas de mettre en évidence de différences significatives lorsque des analyses de « network-based connectivity » étaient effectuées, que ce soit fondé sur la taille ou sur l'intensité des différences de connectivité.

Ces résultats n'étaient pas modifiés lorsque l'analyse était répétée sans l'utilisation de masque individuel de la substance grise de chaque participant afin de prendre en compte l'atrophie cérébrale.

3/ Etude en ICA

Parmi les 40 composantes issues de l'analyse en ICA, 3 composantes étaient liées au DMN. La composante 14 était la plus proche du DMN selon le network de la Conn toolbox, la composante 9 était la plus semblable au DMN dorsal de Shirer et la composante 11 au DMN ventral de Shirer (**Figure 21**).

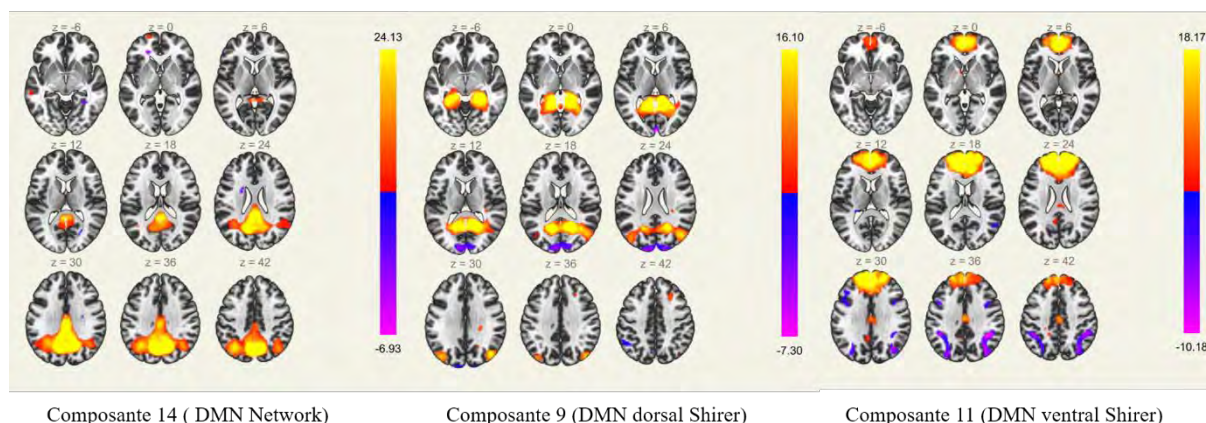


Figure 21 : Composantes d'intérêt en ICA chez tous les sujets.

Nous avons réalisé des cartes de connectivité moyennes de ces 3 composantes pour chacun des groupes (seuil pour le cluster $p < 0.05$ FDR-corrigé et seuil du voxel $p < 0.001$) afin d'obtenir une carte du DMN par groupe (**Figure 22**).

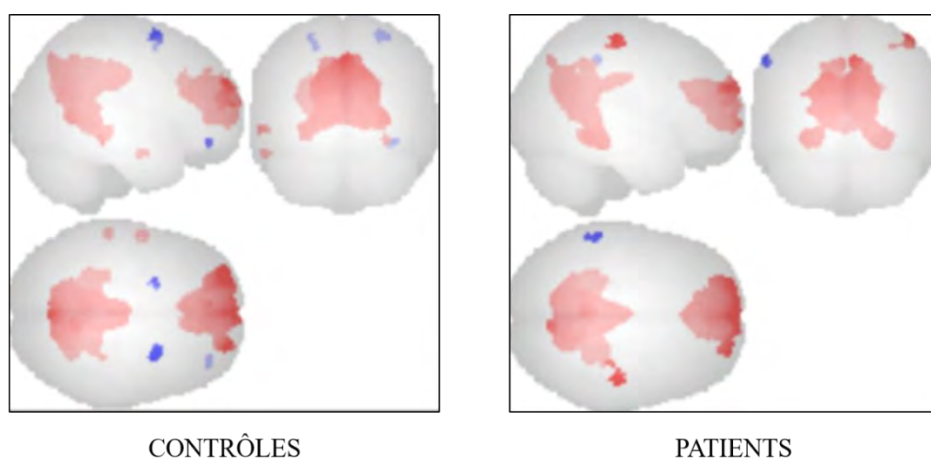


Figure 22 : Moyenne des 3 composantes d'intérêts chez les contrôles et les patients.
En rouge les corrélations positives et bleu les anti-corrélations.
Seuil pour le cluster $p < 0.05$ FDR-corrigé, seuil du voxel $p < 0.001$.

Les deux cartes de connectivité du réseau « DMN » ainsi obtenues en ICA ont été comparées entre les deux groupes. **Aucune différence significative n'était observée pour ce réseau entre les deux groupes.** Un cluster pariéto-frontal gauche avait une tendance, non significative

une fois corrigée, à être moins connecté chez les patients que chez les contrôles au sein du DMN (taille 76 voxels, $p=0.04$ non corrigé).

CHAPITRE VI : CORRELATION ENTRE LES PERFORMANCES MNÉSIQUES ET LES DONNÉES FONCTIONNELLES

Des corrélations ont été étudiées entre les données de connectivités fonctionnelles des patients et leurs performances lors de tâches en mémoire. Pour cela, nous avons extrait la valeur individuelle de connectivité de chaque patient entre le PCC et le cluster d'intérêt du lobe temporal gauche issu des analyses seed-based. Ce coefficient de corrélation a été ensuite corrélié aux performances des patients au MMSE (**Figure 23**), au test de mémoire antérograde verbale (représenté par la somme des 3 rappels libres au RL/RI16, **Figure 24**), à l'évaluation écologique de la mémoire épisodique (**Figure 25**) et à un test de mémoire de reconnaissance visuelle (**Figure 26**). **Aucune corrélation n'était significative.**

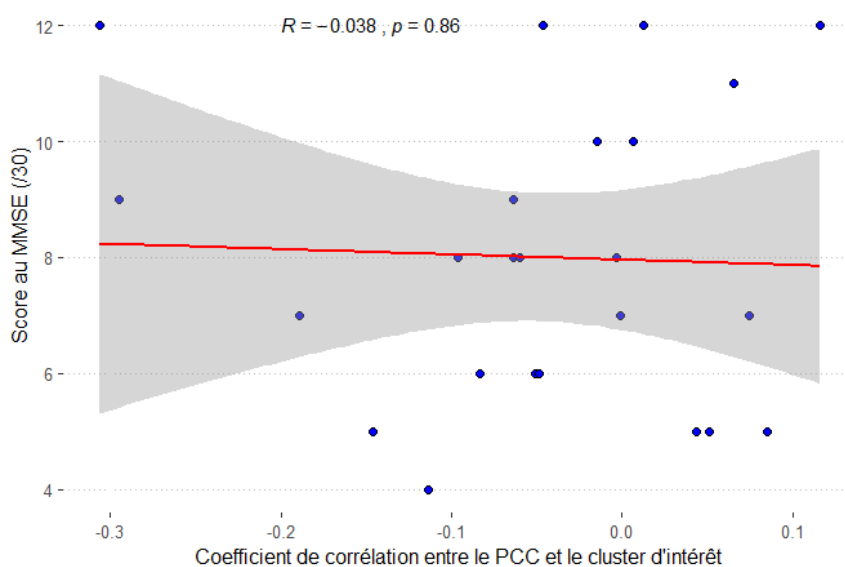


Figure 23 : Corrélation entre les coefficients de corrélation des patients et les performances au MMSE. Courbe de corrélation (rouge), intervalle de confiance de la courbe (grisé). p-value non corrigée.

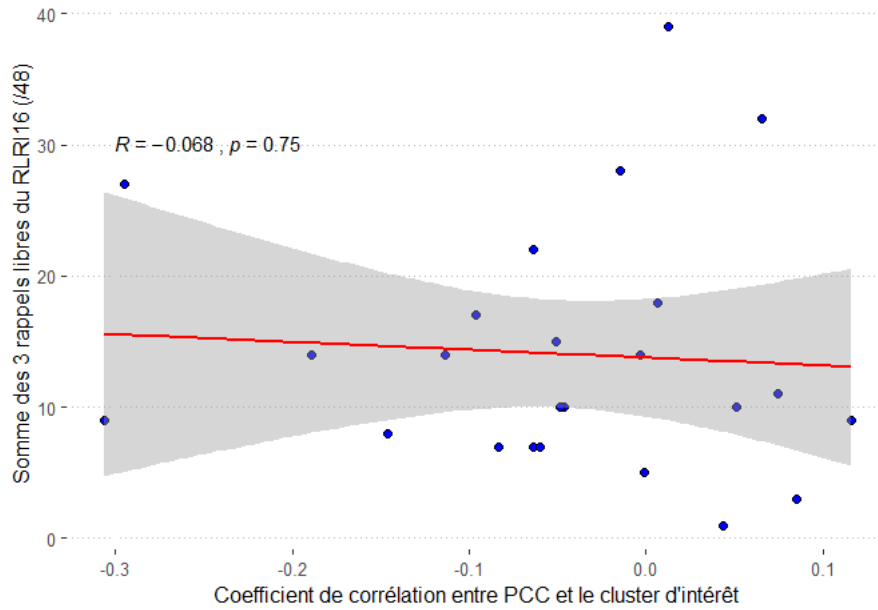


Figure 24 : Corrélation entre les coefficients de corrélation des patients et les performances en mémoire antérograde verbale. Courbe de corrélation (rouge), intervalle de confiance de la courbe (grisé). p-value non corrigée.

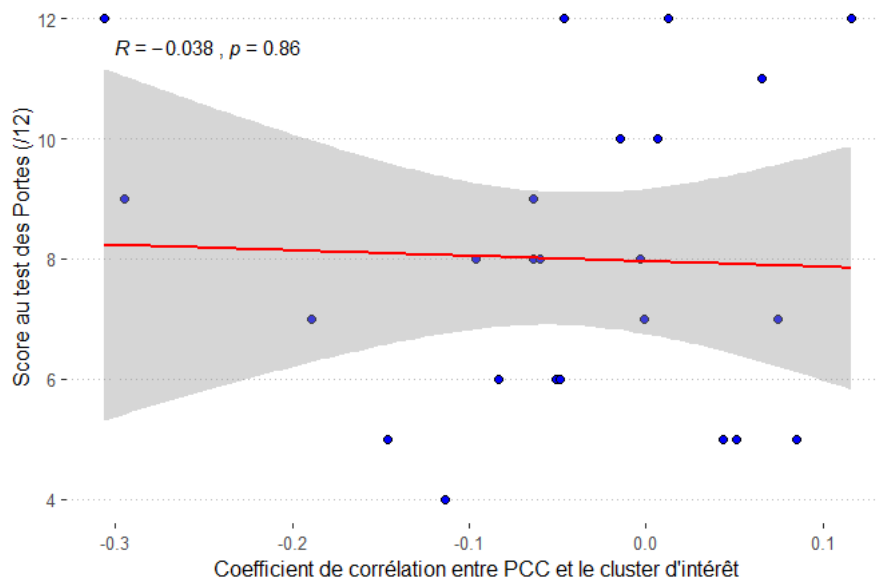


Figure 25 : Corrélation entre les coefficients de corrélation des patients et les performances en mémoire de reconnaissance visuelle. Courbe de corrélation (rouge), intervalle de confiance de la courbe (grisé). p-value non corrigée.

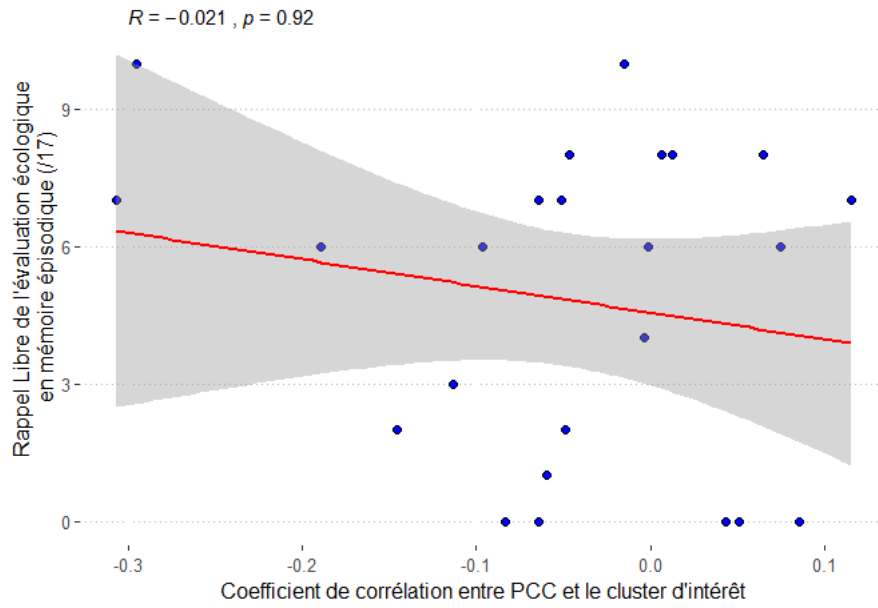


Figure 26 : Corrélation entre les coefficients de corrélation des patients et les performances en mémoire épisodique. Courbe de corrélation (rouge), intervalle de confiance de la courbe (grisé). p-value non corrigée.

PARTIE IV : DISCUSSION

Nous avons conduit en 2018 cette étude prospective, contrôlée, dans laquelle 24 sujets contrôles et 24 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer précoce ont été évalués de manière rigoureuse sur le plan neuropsychologique, de l'imagerie structurale et de l'imagerie fonctionnelle. Nous souhaitons comparer la connectivité fonctionnelle au sein du Default Mode Network chez ces patients sélectionnés et des sujets contrôles appariés en âge et en niveau socio-culturel. Pour mieux évaluer la mémoire épisodique nous avons proposé une tâche écologique réalisable en consultation.

1/ Principaux résultats

Nous retrouvons chez notre population de patients une altération isolée en mémoire et notamment en mémoire épisodique évaluée par une tâche écologique. L'analyse de l'imagerie structurale met en évidence une diminution isolée du volume des hippocampes chez nos patients. D'autre part il existe une charge plus importante de lésions de la substance blanche chez les patients. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre le DMN des patients et des sujets contrôles. On retrouve une diminution modérée de la connectivité entre le PCC et un cluster de voxels de l'insula gauche mais seulement sur les analyses en Seed-to-Voxel. Cette différence n'était pas retrouvée lors des analyses en ICA ou en ROI-to-ROI. Par ailleurs, cette différence observée n'était pas corrélée chez les patient aux différentes performances cognitives testées.

2/ Une population de patients à un stade précoce et sélectionnée

Nous avons tenu à sélectionner avec rigueur et selon les critères diagnostics actuels la population de sujets MA, espérant être plus discriminants que les études préalablement publiées.

2.1. Des patients à un stade précoce de MA

Les résultats obtenus lors des évaluations comportementales et les données d'imagerie structurale confirment le caractère précoce de l'atteinte des patients inclus dans l'étude. En effet sur **les scores comportementaux**, le MMS moyen des patients est à 25.5. Les patients présentent, en outre, une atteinte clinique isolée en mémoire lors du bilan neuropsychologique ainsi qu'une atteinte lexicale modérée au bilan de langage. L'atteinte en mémoire touche la mémoire antérograde verbale mais également la mémoire de reconnaissance visuelle. Il existait une tendance non significative vers une altération des gnosies visuelles et de la vitesse de traitement de l'information, compatible avec une MA à un stade prodromal (Albert et al., 2011). L'évaluation écologique de la mémoire épisodique permet de distinguer significativement les patients des contrôles. La modalité la plus altérée chez les patients est le rappel libre. Le rappel libre et le rappel libre différé sont également les scores les plus significativement différents lors de l'épreuve de mémoire antérograde verbale (RL/RI). La force de discrimination du test écologique en mémoire épisodique (d de Cohen) est cependant moins importante que le test de mémoire antérograde verbale classique. Cela peut être expliqué par la simplicité du test écologique qui ne fait intervenir ici qu'un seul mini-événement et un seul rappel à 20 minutes. Des corrélations entre mémoire antérograde verbale et mémoire épisodique sont décrites dans la littérature (Cheke, 2013; Corriveau Lecavalier, 2018) avec des protocoles d'évaluation de la mémoire épisodique expérimentaux, notamment en réalité virtuelle. Ici, l'avantage de notre tâche est sa facilité de réalisation au cours d'une consultation.

En imagerie structurale, nous retrouvons chez les patients une atrophie hippocampique débutante asymétrique aux dépens de l'hippocampe gauche, sans atteinte corticale, ce qui est compatible avec le stade de MCI (Shi, 2009). Cette asymétrie gauche peut être induite par le mode de recrutement des patients qui étaient inclus dans l'étude lorsqu'ils avaient une altération de leur performance en mémoire antérograde verbale (évaluée par le RL/RI).

2.2. Des patients correspondant aux critères actuels de MA

Dans notre étude, les critères d'inclusion des patients étaient ceux publiés par Dubois en 2014. Une preuve d'amyloïdopathie à l'analyse du liquide cérébro-spinal était requise pour l'inclusion des patients afin d'obtenir un groupe homogène de patients présentant un MCI amnésique dont la physiopathologie était prouvée. Dans la plupart des travaux publiés sur le DMN dans la MA, les critères d'inclusion utilisés étaient les critères clinico-anatomopathologiques de McKhann (1984) qui définissaient la MA probable sur des arguments cliniques (**Tableau 1**). Or, lorsque le diagnostic est établi sur le phénotype clinique seul, il a été montré que 10 à 30 % des patients diagnostiqués avec une MA n'avaient pas de modifications anatomopathologiques typiques de MA lors de l'examen post-mortem (Nelson, 2011). L'utilisation de biomarqueurs dans le liquide cérébro-spinal a été validée dans le diagnostic de MA et dans le diagnostic différentiel avec d'autres formes de maladies neuro-évolutives (Andreasen, 2001; Gabelle, 2011). Enfin, la sélection stricte de la population étudiée est d'autant plus importante que les critères utilisés dans notre étude correspondent aux critères récemment utilisés dans les grands essais thérapeutiques sur la MA (Panza, 2019). Il existe un enjeu important à trouver, chez ces patients ayant une MA précoce avec une preuve d'amyloïdopathie, des biomarqueurs qui soient corrélés avec leurs performances cognitives afin de suivre l'éventuelle efficacité des thérapeutiques à l'essai.

3/ Absence de différence sur notre critère de jugement principal

Dans ce travail, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre la connectivité fonctionnelle des patients et des contrôles au sein du DMN.

3.1. Un résultat en désaccord avec la littérature

Notre résultat sur le critère de jugement principal est en désaccord avec les données de la littérature disponibles sur **l'étude du DMN dans la MA**. Cependant nous avons vu que le MMS moyen des patients inclus dans les principales études comparatives du DMN dans la MA était de 20/30 ce qui correspond à un stade léger à modéré. Le stade de la pathologie influence donc peut-être les altérations du DMN. Il existe à l'heure actuelle peu d'études longitudinales du DMN dans la MA. Néanmoins, un travail publié par Jones en 2016 montre qu'il existerait une cascade d'altérations des réseaux cérébraux dans la MA avec un dysfonctionnement précoce au niveau du DMN postérieur à l'origine d'une hyper-connectivité qui favoriserait les dépôts amyloïdes et la neurodégénérescence (Jones, 2016). Ainsi, dans ce processus dynamique et non linéaire de modifications de la connectivité fonctionnelle, il est possible qu'il n'existe pas de différence franche du DMN dans la MA à un stade prodromal.

Nous avons vu en introduction que si les résultats sont très reproductibles dans les études sur des patients atteints de MA à un stade modéré, il existe des données plus nuancées dans les **études sur le MCI**. Certaines études comparatives retrouvent une hyperactivation au sein du DMN chez les patients MCI (Bai, 2008; Gardini, 2015) et d'autres retrouvent une absence de différence entre les populations MCI et les contrôles (Agosta, 2012; Binnewijzend, 2012). Il a également été évoqué que les hyperactivations retrouvées aux stades MCI seraient liées à un mécanisme compensateur délétère et corrélées à une baisse des performances cognitives (Gardini, 2015). Par ailleurs, il est difficile d'extrapoler les données issues des études sur les

patients MCI aux patients atteints d'une MA à un stade prodromal du fait de l'hétérogénéité diagnostique que représente le MCI. En effet, les formes amnésiques de MCI ne sont pas forcément liées à une physiopathologie amyloïde et peuvent être liées à une altération cognitive d'origine vasculaire ou à une pathologie psychiatrique (Gauthier, 2006 ; **Figure 27**).

		Cause			
		Degenerative	Vascular	Psychiatric	Medical disorders
Clinical classification	Amnesic mild cognitive impairment	Single domain Alzheimer's disease		Depression	
	Multiple domain Alzheimer's disease		Vascular dementia	Depression	
	Non-amnesic mild cognitive impairment	Single domain Frontotemporal dementia			
	Multiple domain Dementia with Lewy bodies		Vascular dementia		

Figure 27 : Physiopathologies possibles associées aux phénotypes de MCI amnésique et non amnésique selon le type d'atteinte neuropsychologique uni ou pluri-domaine. Figure issue de Gauthier, 2006.

Enfin nos résultats sont en contradiction avec les résultats des 4 études réalisées sur des patients atteints d'une **MA prodromale**. Cependant nous avons vu qu'il est difficile de comparer notre étude aux travaux de l'équipe de Sorg (Koch, 2015; Myers, 2014) qui ont été réalisés sur une population dont on ne connaît pas le MMSE moyen. Par ailleurs nous disposons, dans notre étude, de plus de puissance statistique que l'étude de Yi qui a été réalisée sur un total de 12 patients (Yi, 2015). Enfin, l'étude de Dillen était limitée du fait de la différence significative d'âge entre les deux groupes et leur méthodologie complexe associant ROI-to-ROI et ICA (Dillen, 2017).

3.2. La sélection des patients et des contrôles peut-elle expliquer ce résultat ?

Une hypothèse pouvant expliquer nos résultats serait l'existence d'un problème sur la sélection de notre population. Lorsque l'on regarde les figures représentant la distribution des scores au RL/RI dans notre population (**Figure 11** et **Figure 12**), on observe qu'il existe une grande variabilité inter-individuelle dans notre population de patients avec certains patients qui présentent des scores très peu altérés. Par ailleurs les patients de notre étude sont peu différents des contrôles sur l'ensemble des tests des évaluations neuropsychologique et de l'évaluation de langage (**Tableau 7** et **Tableau 9**). Il est donc possible que notre population de patients soit trop peu altérée pour mettre en évidence une différence significative au niveau du DMN.

On peut également envisager qu'il existe un biais de sélection au niveau du recrutement de notre population contrôle. En effet, le recrutement a été réalisé par voie d'affichage et de communications orales proposant un bilan neuro-cognitif complet et une IRM encéphalique dans le cadre d'un travail de recherche sur la MA. Il est possible que des participants contrôles ayant un questionnement au sujet de leur mémoire ou une impression de difficultés cognitives subjectives, se soient intéressés à l'étude afin d'explorer leur crainte. Aucune analyse du liquide cébro-spinal n'a été réalisée chez les participants contrôles et on ne peut donc pas exclure la possibilité que certains contrôles aient un déficit cognitif subjectif associé à une amyloïdopathie sous-jacente.

Enfin, le nombre de participants inclus dans le protocole (48 participants au total) est faible pour une étude sur la connectivité fonctionnelle. Ceci peut expliquer un manque de puissance statistique qui ne nous permet pas de mettre en évidence une différence significative entre les groupes en utilisant un seuil de correction standard lors des analyses de réseau. Cependant, certaines publications sur le DMN dans la MA avaient montré des différences sur le DMN avec des effectifs de 11 ou 13 patients (Gili, 2011; Zhu, 2013).

3.3. Les données d'imagerie structurale expliquent-elles ce résultat ?

Une autre hypothèse serait l'existence d'anomalies en imagerie structurale chez nos patients apportant un biais dans l'analyse de la connectivité fonctionnelle. Ici nous avons choisi de prendre en compte **l'atrophie cérébrale** en utilisant un masque de substance grise individuel pour chaque patient lors de la détermination des régions d'intérêt. Cette méthode ne permet pas de corriger parfaitement l'atrophie et il aurait pu être envisagé d'utiliser un paramètre reflétant l'atrophie cérébrale en « régresseur » de nos analyses statistiques finales. Néanmoins, dans notre étude, les patients avaient peu d'atrophie cérébrale en comparaison des contrôles et notamment il n'y avait pas d'atrophie sur les régions corticales.

Nous observons chez nos patients une différence significative de la **charge lésionnelle de la substance blanche** par rapport aux contrôles. Ce résultat n'est pas retrouvé lors de la comparaison des scores de Fazekas mais seulement lors de la méthode utilisant une quantification automatisée des lésions. Ceci peut être expliqué par le caractère trop réduit de l'échelle de Fazekas sur seulement 6 points, qui ne permet pas de mettre en évidence de différence entre les deux groupes. La présence d'une leucopathie importante pourrait altérer l'interprétation des données d'imagerie fonctionnelle. Chong en 2017 montre que les altérations fonctionnelles observées entre des patients atteints d'une MA ayant une leucopathie importante et des patients MA sans leucopathie en comparaison à des contrôles sont différentes (Chong, 2017). Les patients MA avec leucopathie ont des modifications plus marquées au niveau du réseau « contrôle exécutif » de repos qu'au niveau du DMN comparativement aux patients MA sans leucopathie. Nos résultats sont peut-être donc limités par l'inclusion de patients ayant une leucopathie importante en IRM structurale. Par ailleurs, les liens entre l'amyloïdopathie, la neurodégénérescence et la prévalence des anomalies de la substance blanche est un sujet de recherche en cours de développement. Certains auteurs ont mis en évidence une association

indépendante entre la charge amyloïde, l'hypertension artérielle et la charge en anomalie de la substance blanche (Scott et al., 2015). Par ailleurs, les lésions de la substance blanche sont retrouvées de façon plus abondante, principalement dans les régions postérieures, chez les sujets pré-symptomatiques d'une MA d'origine autosomique dominante (Lee, 2016). Une hypothèse pour ces observations est que les altérations de la substance blanche, observées chez les patients, seraient en lien avec une angiopathie amyloïde cérébrale associée. Cependant, des travaux récents sur la cohorte DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer's Network) de sujets atteints de formes autosomiques dominantes de MA ne retrouvent pas d'association directe entre l'augmentation des lésions de la substance blanche et les autres marqueurs d'angiopathie amyloïde cérébrale (Lee, 2018). Les liens entre la charge en anomalie de la substance blanche et la MA restent donc un sujet d'étude à part entière.

3.4. Un problème méthodologique dans l'analyse de l'IRMf de repos ?

Une dernière hypothèse serait que les méthodes d'étude du DMN disponibles actuellement ne soient pas assez standardisées et sources d'une trop grande variabilité de résultats pour l'étude de la connectivité au sein du DMN. L'étude de ce réseau ne serait pas un biomarqueur fiable de MA à un stade prodromal. Il n'existe pas de consensus à l'heure actuelle sur la méthodologie à appliquer pour prendre en compte l'atrophie cérébrale. Certains auteurs proposent de ne pas corriger les données de connectivité fonctionnelle par le volume de substance grise chez les patients (Weiler, 2015) parce que l'altération fonctionnelle précéderait l'apparition de l'atrophie, notamment au sein du cortex cingulaire postérieur (Gili, 2011); que les modifications de connectivité fonctionnelle ne pourraient pas être expliquées par l'atrophie seule (Agosta, 2012; Zhou, 2010) et que les régions présentant une altération en connectivité fonctionnelle ne seraient pas celles touchées par l'atrophie (Sorg, 2007). Il n'existe pas non plus de consensus sur la prise en compte des artefacts liés aux mouvements de la tête des sujets

durant l'acquisition de l'IRM dans l'analyse des données de connectivité fonctionnelle, or c'est un paramètre majeur, source de variabilité dans les résultats obtenus (Conwell, 2018). Concernant la leucopathie, au vu des travaux de Chong, il est important de prendre ce paramètre en compte dans la réalisation des analyses.

Actuellement, la méthode qui semble la plus robuste pour analyser le DMN dans la MA est la méthode d'analyse en ICA qui est une analyse sans *a priori*, qui permet de s'affranchir de la sélection de régions d'intérêt. Cette méthode ne nécessite pas forcément de correction pour l'atrophie cérébrale. Il serait cependant important de trouver un score limite de leucopathie afin d'éviter le biais d'analyser des patients qui auraient une MA associée à une pathologie cérébro-vasculaire. Les méthodes de théorie des graphes semblent également intéressantes pour extraire des paramètres d'intérêt précis de l'analyse des réseaux cérébraux, toutefois ce champ d'analyse produit actuellement des résultats d'une grande variabilité et qui peuvent être contradictoires entre les différentes études (Bachmann, 2018).

3.5. Il n'existe peut-être pas d'altération du DMN à un stade prodromal de MA

Pour finir, nous pouvons nous poser la question de savoir s'il existe réellement une différence de connectivité fonctionnelle au sein du DMN à un stade prodromal de la MA. Nous avons mené une étude avec des patients rigoureusement sélectionnés, avec une preuve d'amyloïdopathie dans le liquide cérébro-spinal, en utilisant les différents moyens d'analyse « standards » du DMN et en contrôlant nos résultats avec différents types de pré-traitement des données et de prise en compte de l'atrophie et ceci sans mettre en évidence de différence robuste entre le groupe patients et le groupe contrôle. Au vu du faible nombre de travaux ayant étudié cette population avec les mêmes critères d'inclusion, notre résultat est à prendre en compte. La connectivité au sein du DMN n'est peut-être donc pas actuellement un bon marqueur de diagnostic ou de suivi des patients atteints d'une MA à un stade prodromal.

En outre il existe d'autres marqueurs en développement qui semblent plus performants. L'imagerie de la protéine Tau en PET fait partie des candidats. En effet il a été démontré que la fixation du traceur de la protéine tau *in vivo* est corrélée avec les dépôts de dégénérescence neurofibrillaire retrouvés lors des analyses en anatomopathologie (Marquié, 2017), avec la fixation de traceurs amyloïdes et les performances cognitives évaluées par le score de MMSE (Pontecorvo, 2017). Les marqueurs neuropsychologiques d'évaluation écologiques sont aussi de plus en plus performants pour détecter des atteintes cognitives précoces associées à la MA. Il a été récemment montré qu'un oubli accéléré pourrait être présent de manière précoce chez des patients asymptomatiques avec une MA autosomique dominante (Weston, 2018). Ces paradigmes utilisent des rappels différés à plus long terme (7 jours dans l'étude de Weston) sur différentes modalités (verbales, visuelles) afin de mesurer l'oubli accéléré.

4/ Perspectives de l'étude

Sur le plan de l'analyse du DMN, une première perspective de l'étude serait d'inclure plus de sujets dans l'étude afin d'évaluer la validité de nos résultats en augmentant notre puissance statistique. De même, il serait intéressant d'analyser nos données avec des méthodes utilisant la théorie des graphes. L'application de cet outil mathématique à l'étude du DMN permettrait d'étudier d'éventuelles corrélations entre les paramètres du DMN et les performances en mémoire des patients avec plus de précision que l'étude simple des coefficients de corrélations. Il pourrait être intéressant d'étudier les méthodes mesurant les dépendances fréquentielles, comme le paramètre ALFF ou fALFF. Dans un travail récemment publié, il a été montré que, parmi de multiples paramètres de connectivité au repos, l'analyse de la ALFF et de la fALFF faisaient partie des paramètres les plus discriminants pour distinguer une population contrôle de patients atteints d'une MA (de Vos, 2018). Enfin il existe un intérêt particulier à l'heure

actuelle pour l'étude de paramètres dynamiques de connectivité fonctionnelle. Cet aspect de la connectivité fonctionnelle est encore peu étudié dans la MA, il existe des données dans d'autres pathologies neurologiques ou psychiatriques avec des résultats intéressants comme dans le domaine des signatures neurales de la conscience (Barttfeld, 2015) ou dans l'altération cognitive liée à la maladie de Parkinson (Díez-Cirarda, 2018). L'exploration de ces nouvelles méthodes d'analyse sur une population sélectionnée de patients atteints d'une MA à un stade prodromal pourrait permettre de conclure sur l'éventuelle utilisation de la connectivité fonctionnelle au sein du DMN comme biomarqueur précoce de la pathologie.

CONCLUSION

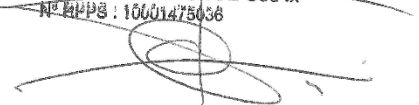
Dans cette étude prospective, monocentrique, observationnelle comparée et contrôlée, visant à étudier les modifications de la connectivité fonctionnelle évaluée par IRMf dans la maladie d'Alzheimer à un stade prodromal, nous ne retrouvons pas d'atteinte du réseau cérébral de repos par défaut. La divergence de nos résultats d'imagerie fonctionnelle avec la littérature peut s'expliquer par la sélection des patients, le caractère précoce de leur atteinte mais également par le fait que la méthodologie d'analyse des réseaux cérébraux au repos manque de standardisation et reste une source de variabilité. Notre travail suggère que l'altération du DMN, analysée par des méthodes standards (Seed-based, ICA, ROI-to-ROI), ne serait pas un biomarqueur discriminant de la maladie d'Alzheimer à un stade prodromal.

*Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan*



Didier CARRIÉ

Professeur Jean-Marc OLIVOT
Département de Neurologie
Unité Neuro-Vasculaire
Hôpital Pierre-Paul Riquet - CHU PURPAN
Hall B - 2e étage
TSA 40021 - 31059 TOULOUSE Cedex
N° RPPS : 10001475036



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adriaanse, S. M., Binnewijzend, M. A. A., Ossenkoppele, R., Tijms, B. M., van der Flier, W. M., Koene, T., ... Barkhof, F. (2014). Widespread disruption of functional brain organization in early-onset Alzheimer's disease. *PLoS One*, 9(7), e102995. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102995>
- Agniel, A. (1992). *Protocole Montréal-Toulouse Évaluation desgnosies visuelles et auditives*. Isbergues (Pas-de-Calais): L'Ortho éd. Retrieved from <http://www.worldcat.org/title/protocole-montreal-toulouse-evaluation-des-gnosies-visuelles-et-auditives/oclc/491430749>
- Agosta, F., Pievani, M., Geroldi, C., Copetti, M., Frisoni, G. B., & Filippi, M. (2012). Resting state fMRI in Alzheimer's disease: Beyond the default mode network. *Neurobiology of Aging*, 33(8), 1564–1578. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.007>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). 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. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Watkins, G. L., ... Hichwa, R. D. (1995). Remembering the past: Two facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *American Journal of Psychiatry*, 152(11), 1576–1585. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.11.1576>
- Andreasen, N., Minthon, L., Davidsson, P., Vanmechelen, E., Vanderstichele, H., Winblad, B., & Blennow, K. (2001). Evaluation of CSF-tau and CSF-A β 42 as Diagnostic Markers for Alzheimer Disease in Clinical Practice. *Archives of Neurology*, 58(3), 373–379. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.3.373>
- Army, U. S. (1944). Army individual test battery. *Manual of Directions and Scoring*.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage*, 26(3), 839–851. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018>
- Azeez, A. K., & Biswal, B. B. (2017). A review of resting-state analysis methods. *Neuroimaging Clinics of North America*, 27(4), 581–592.
- Bachmann, C., Jacobs, H. I. L., Porta Mana, P., Dillen, K., Richter, N., von Reutern, B., ... Morrison, A. (2018). On the Extraction and Analysis of Graphs From Resting-State fMRI to Support a Correct and Robust Diagnostic Tool for Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 12(September), 1–24. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00528>
- Baddeley, A. D., Emslie, H., & Nimmo-Smith, I. (1994). Doors and People: A Test of Visual and Verbal Recall and Recognition.
- Badhwar, A. P., Tam, A., Dansereau, C., Orban, P., Hoffstaedter, F., & Bellec, P. (2017). Resting-state network dysfunction in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 8, 73–85. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.03.007>

- Bai, F., Watson, D. R., Shi, Y., Wang, Y., Yue, C., YuhuanTeng, ... Zhang, Z. (2011). Specifically Progressive Deficits of Brain Functional Marker in Amnestic Type Mild Cognitive Impairment. *PLoS ONE*, 6(9), e24271. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024271>
- Bai, F., Zhang, Z., Yu, H., Shi, Y., Yuan, Y., Zhu, W., ... Qian, Y. (2008). Default-mode network activity distinguishes amnestic type mild cognitive impairment from healthy aging: A combined structural and resting-state functional MRI study. *Neuroscience Letters*, 438(1), 111–115. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.04.021>
- Balthazar, M. L. F., de Campos, B. M., Franco, A. R., Damasceno, B. P., & Cendes, F. (2014). Whole cortical and default mode network mean functional connectivity as potential biomarkers for mild Alzheimer's disease. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 221(1), 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.10.010>
- Barbeau, E. J., Puel, M., & Pariente, J. (2010). La mémoire déclarative antérograde et ses modles. *Revue Neurologique*, 166(8–9), 661–672. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2009.12.007>
- Barttfeld, P., Uhrig, L., Sitt, J. D., Sigman, M., Jarraya, B., & Dehaene, S. (2015). Signature of consciousness in the dynamics of resting-state brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(3), 887–892. <https://doi.org/10.1073/pnas.1418031112>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory-II. *San Antonio*, 78(2), 490–498.
- Bézy, C., Renard, A., & Pariente, J. (2016). *GRÉMOTS : évaluation du langage dans les pathologies neurodégénératives*. De Boeck supérieur. Retrieved from <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782353272938-gremots>
- Binnewijzend, M. A. A., Schoonheim, M. M., Sanz-Arigita, E., Wink, A. M., van der Flier, W. M., Tolboom, N., ... Barkhof, F. (2012). Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 33(9), 2018–2028. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.003>
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4), 537–541. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8524021>
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239–259. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1759558>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008, March). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Calhoun, V. D., Adali, T., Pearlson, G. D., & Pekar, J. J. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Human Brain Mapping*, 14(3), 140–151. <https://doi.org/10.1002/hbm.1048>
- Celebi, O., Uzdogan, A., Oguz, K. K., Has, A. C., Dolgun, A., Cakmakli, G. Y., ... Saka, E. (2016). Default mode network connectivity is linked to cognitive functioning and CSF A β 1–42 levels in Alzheimer's disease. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 62, 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.09.010>
- Cheke, L. G., & Clayton, N. S. (2013). Do different tests of episodic memory produce consistent results

- in human adults? *Learning and Memory*, 20(9), 491–498. <https://doi.org/10.1101/lm.030502.113>
- Chételat, G., Desgranges, B., De la Sayette, V., Viader, F., Berkouk, K., Landeau, B., ... Eustache, F. (2003). Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in mild cognitive impairment. *Brain*, 126(9), 1955–1967. <https://doi.org/10.1093/brain/awg196>
- Chételat, G., Desgranges, B., Landeau, B., Mézange, F., Poline, J. B., De La Sayette, V., ... Baron, J. C. (2008). Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain*, 131(1), 60–71. <https://doi.org/10.1093/brain/awm288>
- Chong, J. S. X., Liu, S., Loke, Y. M., Hilal, S., Ikram, M. K., Xu, X., ... Zhou, J. (2017). Influence of cerebrovascular disease on brain networks in prodromal and clinical Alzheimer's disease. *Brain*, 140(11), 3012–3022. <https://doi.org/10.1093/brain/awx224>
- Conwell, K., von Reutern, B., Richter, N., Kukolja, J., Fink, G. R., & Onur, O. A. (2018). Test-retest variability of resting-state networks in healthy aging and prodromal Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 19(June), 948–962. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.06.016>
- Corriveau Lecavalier, N., Ouellet, É., Boller, B., & Belleville, S. (2018). Use of immersive virtual reality to assess episodic memory: A validation study in older adults. *Neuropsychological Rehabilitation*, 0(0), 1–19. <https://doi.org/10.1080/09602011.2018.1477684>
- Dai, Z., Lin, Q., Li, T., Wang, X., Yuan, H., Yu, X., ... Wang, H. (2018). Disrupted Structural and Functional Brain Networks in Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, 75, 71–82. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.11.005>
- Damoiseaux, J. S., Prater, K. E., Miller, B. L., & Greicius, M. D. (2012). Functional connectivity tracks clinical deterioration in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 33(4), 828.e19-30. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.024>
- Davidson, P. S. R., Cooper, L., & Taler, V. (2016). Remembering a visit to the psychology lab: Implications of Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychologia*, 90, 243–250. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.07.029>
- de Vos, F., Koini, M., Schouten, T. M., Seiler, S., van der Grond, J., Lechner, A., ... Rombouts, S. A. R. B. (2018). A comprehensive analysis of resting state fMRI measures to classify individual patients with Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 167, 62–72. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.025>
- Delacourte, A., David, J. P., Sergeant, N., Buée, L., Wattez, A., Vermersch, P., ... Di Menza, C. (1999). The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52(6), 1158–1165. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10214737>
- Desgranges, B., Chételat, G., & Eustache, F. (2004). Les substrats cérébraux des troubles de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer, (849553), 44–54.
- Dickerson, B. C., Salat, D. H., Greve, D. N., Chua, E. F., Rand-Giovannetti, E., Rentz, D. M., ... Sperling, R. A. (2005). Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology*, 65(3), 404–411. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000171450.97464.49>
- Díez-Cirarda, M., Strafella, A. P., Kim, J., Peña, J., Ojeda, N., Cabrera-Zubizarreta, A., & Ibarretxe-Bilbao, N. (2018). Dynamic functional connectivity in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and normal cognition. *NeuroImage: Clinical*, 17, 847–855. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.12.013>

- Dillen, K. N. H., Jacobs, H. I. L., Kukolja, J., Richter, N., von Reutern, B., Onur, Ö. A., ... Fink, G. R. (2017). Functional Disintegration of the Default Mode Network in Prodromal Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(1), 169–187. <https://doi.org/10.3233/JAD-161120>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), 734–746. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3)
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, 13(6), 614–629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
- Fazekas, F., Chawluk, J. B., & Alavi, A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Neuroradiology*, 8(3), 421–426. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>
- Fellgiebel, A., Müller, M. J., Wille, P., Dellani, P. R., Scheurich, A., Schmidt, L. G., & Stoeter, P. (2005). Color-coded diffusion-tensor-imaging of posterior cingulate fiber tracts in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 26(8), 1193–1198. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.11.006>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., Raichle, M. E., ... Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27), 9673 LP-9678. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>
- Gabelle, A., Roche, S., Génys, C., Bennys, K., Labauge, P., Tholance, Y., ... Lehmann, S. (2011). Decreased sAβPPβ, Aβ38, and Aβ40 Cerebrospinal Fluid Levels in Frontotemporal Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(3), 553–563. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110515>
- Gardini, S., Venneri, A., Sambataro, F., Cuetos, F., Fasano, F., Marchi, M., ... Caffarra, P. (2015). Increased Functional Connectivity in the Default Mode Network in Mild Cognitive Impairment: A Maladaptive Compensatory Mechanism Associated with Poor Semantic Memory Performance. *Journal of Alzheimer's Disease*, 45(2), 457–470. <https://doi.org/10.3233/JAD-142547>
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., ... International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. (2006). Mild cognitive impairment. *The Lancet*, 367(9518), 1262–1270. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68542-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68542-5)
- Gili, T., Cercignani, M., Serra, L., Perri, R., Giove, F., Maraviglia, B., ... Bozzali, M. (2011a). Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer's disease evolution. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(1), 58–66. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.199935>
- Gili, T., Cercignani, M., Serra, L., Perri, R., Giove, F., Maraviglia, B., ... Bozzali, M. (2011b). Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer's disease evolution. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 82(1), 58–66. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.199935>
- Golby, A., Silverberg, G., Race, E., Gabrieli, S., O'Shea, J., Knierim, K., ... Gabrieli, J. (2005). Memory

- encoding in Alzheimer's disease: an fMRI study of explicit and implicit memory. *Brain*, 128(4), 773–787. <https://doi.org/10.1093/brain/awh400>
- Gour, N., Felician, O., Didic, M., Koric, L., Gueriot, C., Chanoine, V., ... Ranjeva, J. P. (2014). Functional connectivity changes differ in early and late-onset alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 35(7), 2978–2994. <https://doi.org/10.1002/hbm.22379>
- Grady, C. L. (2001). Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain*, 124(4), 739–756. <https://doi.org/10.1093/brain/124.4.739>
- Grady, C. L., Protzner, A. B., Kovacevic, N., Strother, S. C., Afshin-Pour, B., Wojtowicz, M., ... McIntosh, A. R. (2010). A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive domains. *Cerebral Cortex*, 20(6), 1432–1447. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp207>
- Graf, C. (2008). The lawton instrumental activities of daily living scale. *American Journal of Nursing*, 108(4), 52–62. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000314810.46029.74>
- Graham, J. E., Rockwood, K., Beattie, B. L., Eastwood, R., Gauthier, S., Tuokko, H., & McDowell, I. (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet (London, England)*, 349(9068), 1793–1796. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)01007-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)01007-6)
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain : A network analysis of the default mode hypothesis, 100(1).
- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., & Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer ' s disease from healthy aging : Evidence from functional MRI.
- Hahn, K., Myers, N., Prigarin, S., Rodenacker, K., Kurz, A., Förstl, H., ... Sorg, C. (2013). Selectively and progressively disrupted structural connectivity of functional brain networks in Alzheimer's disease — Revealed by a novel framework to analyze edge distributions of networks detecting disruptions with strong statistical evidence. *NeuroImage*, 81, 96–109. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.011>
- Han, S. D., Arfanakis, K., Fleischman, D. A., Leurgans, S. E., Tuminello, E. R., Edmonds, E. C., & Bennett, D. A. (2012). Functional connectivity variations in mild cognitive impairment: associations with cognitive function. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 18(1), 39–48. <https://doi.org/10.1017/S1355617711001299>
- Heuvel, M. P. Van Den, & Pol, H. E. H. (2010). Exploring the brain network : A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20(8), 519–534. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>
- Hutchison, R. M., Womelsdorf, T., Allen, E. A., Bandettini, P. A., Calhoun, V. D., Corbetta, M., ... Chang, C. (2013). Dynamic functional connectivity: Promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*, 80, 360–378. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2013.05.079>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., ... Silverberg, N. (2018, April). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jin, M., Pelak, V. S., & Cordes, D. (2012). Aberrant default mode network in subjects with amnesic mild cognitive impairment using resting-state functional MRI. *Magnetic Resonance Imaging*, 30(1), 48–61. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2011.07.007>

- Jones, D. T., Knopman, D. S., Gunter, J. L., Graff-Radford, J., Vemuri, P., Boeve, B. F., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Cascading network failure across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain*, 139(2), 547–562. <https://doi.org/10.1093/brain/aww338>
- Jones, D. T., MacHulda, M. M., Vemuri, P., McDade, E. M., Zeng, G., Senjem, M. L., ... Jack, C. R. (2011). Age-related changes in the default mode network are more advanced in Alzheimer disease. *Neurology*, 77(16), 1524–1531. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318233b33d>
- Kenny, E. R., Blamire, A. M., Firbank, M. J., & O'Brien, J. T. (2012). Functional connectivity in cortical regions in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Brain : A Journal of Neurology*, 135(Pt 2), 569–581. <https://doi.org/10.1093/brain/awr327>
- Koch, K., Myers, N. E., Göttler, J., Pasquini, L., Grimmer, T., Förster, S., ... Sorg, C. (2015). Disrupted Intrinsic Networks Link Amyloid- β Pathology and Impaired Cognition in Prodromal Alzheimer's Disease. *Cerebral Cortex*, 25(12), 4678–4688. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu151>
- Koch, W., Teipel, S., Mueller, S., Buerger, K., Bokde, A. L. W., Hampel, H., ... Meindl, T. (2010). Effects of aging on default mode network activity in resting state fMRI: Does the method of analysis matter? *NeuroImage*, 51(1), 280–287. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.008>
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9(3), 179–186. https://doi.org/10.1093/geront/9.3_Part_1.179
- Lee, S., Viqar, F., Zimmerman, M. E., Narkhede, A., Tosto, G., Benzinger, T. L. S., ... Dominantly Inherited Alzheimer Network, A. M. (2016). White matter hyperintensities are a core feature of Alzheimer's disease: Evidence from the dominantly inherited Alzheimer network. *Annals of Neurology*, 79(6), 929–939. <https://doi.org/10.1002/ana.24647>
- Lee, S., Zimmerman, M. E., Narkhede, A., Nasrabady, S. E., Tosto, G., Meier, I. B., ... Network, D. I. A. (2018). White matter hyperintensities and the mediating role of cerebral amyloid angiopathy in dominantly-inherited Alzheimer's disease. *PloS One*, 13(5), e0195838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195838>
- Lemesle, B., Planton, M., Pagès, B., & Pariente, J. (2017). Accelerated long-term forgetting and autobiographical memory disorders in temporal lobe epilepsy: One entity or two? *Revue Neurologique*, 173(7–8), 498–505. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.07.004>
- Lowther, E. R., O'Brien, J. T., Firbank, M. J., & Blamire, A. M. (2014). Lewy body compared with Alzheimer dementia is associated with decreased functional connectivity in resting state networks. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 223(3), 192–201. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2014.06.004>
- Mahieux-Laurent, F., Fabre, C., Galbrun, E., Dubrulle, A., & Moroni, C. (2009). Validation d'une batterie brève d'évaluation des praxies gestuelles pour consultation Mémoire. Évaluation chez 419 témoins, 127 patients atteints de troubles cognitifs légers et 320 patients atteints d'une démence. *Revue Neurologique*, 165(6–7), 560–567. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2008.11.016>
- Marquié, M., Siao Tick Chong, M., Antón-Fernández, A., Verwer, E. E., Sáez-Calveras, N., Meltzer, A. C., ... Gómez-Isla, T. (2017). [F-18]-AV-1451 binding correlates with postmortem neurofibrillary tangle Braak staging. *Acta Neuropathologica*, 134(4), 619–628. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1740-8>
- Mason, M. F., Norton, M. I., Van Horn, J. D., Wegner, D. M., Grafton, S. T., & Macrae, C. N. (2007). Wandering minds: The default network and stimulus-independent thought. *Science*, 315(5810),

- 393–395. <https://doi.org/10.1126/science.1131295>
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939–944. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6610841>
- McNair, D. M., & Kahn, R. J. (1983). Self-assessment of cognitive deficits. *Assessment in Geriatric Psychopharmacology*, 137–143.
- Mevel, K., & Eustache, F. (2011). The Default Mode Network in Healthy Aging and Alzheimer ' s Disease, 2011. <https://doi.org/10.4061/2011/535816>
- Mevel, K., Landeau, B., Fouquet, M., & La, R. (2013). Neurobiology of Aging Age effect on the default mode network , inner thoughts , and cognitive abilities, 34, 1292–1301.
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., ... Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39(9), 1159–1165. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2771064>
- Myers, N., Pasquini, L., Göttler, J., Grimmer, T., Koch, K., Ortner, M., ... Sorg, C. (2014). Within-patient correspondence of amyloid- β and intrinsic network connectivity in Alzheimer's disease. *Brain : A Journal of Neurology*, 137(Pt 7), 2052–2064. <https://doi.org/10.1093/brain/awu103>
- Nelson, P. T., Head, E., Schmitt, F. A., Davis, P. R., Neltner, J. H., Jicha, G. A., ... Scheff, S. W. (2011, May 24). Alzheimer's disease is not "brain aging": Neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathologica*. Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0826-y>
- Nestor, P. J., Fryer, T. D., Smielewski, P., & Hodges, J. R. (2003). Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, 54(3), 343–351. <https://doi.org/10.1002/ana.10669>
- Panza, F., Lozupone, M., Logroscino, G., & Imbimbo, B. P. (2019). A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 15(2), 73–88. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0116-6>
- Pariente, J., Cole, S., Henson, R., Clare, L., Kennedy, A., Rossor, M., ... Chollet, F. (2005). Alzheimer ' s Patients Engage an Alternative Network during a Memory Task, 870–879. <https://doi.org/10.1002/ana.20653>
- Pasquini, L., Scherr, M., Tahmasian, M., Meng, C., Myers, N. E., Ortner, M., ... Sorg, C. (2015). Link between hippocampus' raised local and eased global intrinsic connectivity in AD. *Alzheimer's & Dementia*, 11(5), 475–484. <https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2014.02.007>
- Pause, B. M., Zlomuzica, A., Kinugawa, K., Mariani, J., Pietrowsky, R., & Dere, E. (2013). Perspectives on Episodic-Like and Episodic Memory. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 33. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00033>
- Peña-Casanova, J., Sánchez-Benavides, G., de Sola, S., Manero-Borrás, R. M., & Casals-Coll, M. (2012). Neuropsychology of Alzheimer's Disease. *Archives of Medical Research*, 43(8), 686–693. <https://doi.org/10.1016/J.ARCMED.2012.08.015>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*,

- 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 214–228. <https://doi.org/10.1111/joim.12190>
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ... Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985–1992. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11735772>
- Pflanz, C. P., Pringle, A., Filippini, N., Warren, M., Gottwald, J., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2015). Effects of seven-day diazepam administration on resting-state functional connectivity in healthy volunteers: a randomized, double-blind study. *Psychopharmacology*, 232(12), 2139–2147. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3844-3>
- Piolino, P., Desgranges, B., & Eustache, F. (2009). Episodic autobiographical memories over the course of time: Cognitive, neuropsychological and neuroimaging findings. *Neuropsychologia*, 47(11), 2314–2329. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.020>
- Pistono, A., Pariente, J., Bézy, C., Lemesle, B., Le Men J. & Jucla, M. (2019). What happens when nothing happens? An investigation of pauses as a compensatory mechanism in early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 124, 133–143. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.12.018>
- Pistono, A., Jucla, M., Barbeau, E. J., Saint-Aubert, L., Lemesle, B., Calvet, B., ... Pariente, J. (2016). Pauses during Autobiographical Discourse Reflect Episodic Memory Processes in Early Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 50(3), 687–698. <https://doi.org/10.3233/JAD-150408>
- Pistono, A., Jucla, M., Bézy, C., Lemesle, B., Le Men, J., & Pariente, J. (2018). Discourse macrolinguistic impairment as a marker of linguistic and extralinguistic functions decline in early Alzheimer's disease. *International Journal of Language & Communication Disorders*. <https://doi.org/10.1111/1460-6984.12444>
- Pontecorvo, M. J., Devous, M. D., Navitsky, M., Lu, M., Salloway, S., Schaerf, F. W., ... 18F-AV-1451-A05 investigators. (2017). Relationships between flortaucipir PET tau binding and amyloid burden, clinical diagnosis, age and cognition. *Brain*, 140(3), aww334. <https://doi.org/10.1093/brain/aww334>
- Querbes, O., Aubry, F., Pariente, J., Lotterie, J.-A., Démonet, J.-F., Duret, V., ... Celsis, P. (2009). Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain*, 132(8), 2036–2047. <https://doi.org/10.1093/brain/awp105>
- Raichle, M. E. (2015). The Brain's Default Mode Network. *Annual Review of Neuroscience*, 38(1), 433–447. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 676–682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Rémy, F., Vayssière, N., Saint-Aubert, L., Barbeau, E., & Pariente, J. (2015). White matter disruption at the prodromal stage of Alzheimer's disease: Relationships with hippocampal atrophy and episodic memory performance. *NeuroImage: Clinical*, 7, 482–492. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.01.014>

- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059–1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Scheltens, P., Fox, N., Barkhof, F., & De Carli, C. (2002). Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol*, 1(1), 13–21. <https://doi.org/S1474442202000029> [pii]
- Schmidt, P., Gaser, C., Arsic, M., Buck, D., Förschler, A., Berthele, A., ... Mühlau, M. (2012). An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *NeuroImage*, 59(4), 3774–3783. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.032>
- Schwindt, G. C., & Black, S. E. (2009). Functional imaging studies of episodic memory in Alzheimer's disease: a quantitative meta-analysis. *NeuroImage*, 45(1), 181–190. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.11.024>
- Scott, J. A., Braskie, M. N., Tosun, D., Thompson, P. M., Weiner, M., DeCarli, C., & Carmichael, O. T. (2015). Cerebral amyloid and hypertension are independently associated with white matter lesions in elderly. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7(DEC), 221. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00221>
- Sheline, Y. I., Raichle, M. E., Snyder, A. Z., Morris, J. C., Head, D., Wang, S., & Mintun, M. A. (2010). Amyloid Plaques Disrupt Resting State Default Mode Network Connectivity in Cognitively Normal Elderly. *Biological Psychiatry*, 67(6), 584–587. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.024>
- Shi, F., Liu, B., Zhou, Y., Yu, C., & Jiang, T. (2009). Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus*, 19(11), 1055–1064. <https://doi.org/10.1002/hipo.20573>
- Shirer, W. R., Ryali, S., Rykhlevskaia, E., Menon, V., & Greicius, M. D. (2012). Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 22(1), 158–165. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr099>
- Snyder, A. Z., & Raichle, M. E. (2012). A brief history of the resting state: the Washington University perspective. *NeuroImage*, 62(2), 902–910. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.044>
- Sorg, C., Riedl, V., Mühlau, M., Calhoun, V. D., Eichele, T., Läer, L., ... Wohlschläger, A. M. (2007). Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(47), 18760–18765. <https://doi.org/10.1073/pnas.0708803104>
- Sporns, O. (2013). Structure and function of complex brain networks. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(3), 247–262. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24174898>
- Spreng, R. N., Mar, R. A., & Kim, A. S. N. (2009). The Common Neural Basis of Autobiographical Memory, Prospection, Navigation, Theory of Mind, and the Default Mode: A Quantitative Meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(3), 489–510. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.21029>
- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 4(2), 134–139.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In *Organization of memory*. (p. xiii, 423-xiii, 423).

- Oxford, England: Academic Press.
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., & Adam, S. (2004). II. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16).
- Wang, K., Liang, M., Wang, L., Tian, L., Zhang, X., Li, K., & Jiang, T. (2007). Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: A resting-state fMRI study. *Human Brain Mapping*, 28(10), 967–978. <https://doi.org/10.1002/hbm.20324>
- Wechsler, D. (2008). *Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition (WAIS-IV)*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Weiler, M., Fukuda, A., Massabki, L. H. P., Lopes, T. M., & Franco, A. R. (2015). Default Mode , Executive Function , and Language Functional Connectivity Networks are Compromised in Mild Alzheimer ' s Disease Default Mode , Executive Function , and Language Functional Connectivity Networks are Compromised in Mild Alzheimer ' s Disease, (January 2014). <https://doi.org/10.2174/1567205011666140131114716>
- Weston, P. S. J., Nicholas, J. M., Henley, S. M. D., Liang, Y., Macpherson, K., Donnachie, E., ... Fox, N. C. (2018). Accelerated long-term forgetting in presymptomatic autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 123–132. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30434-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30434-9)
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240–246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>
- Wu, X., Li, R., Fleisher, A. S., Reiman, E. M., Guan, X., Zhang, Y., ... Yao, L. (2011a). Altered default mode network connectivity in Alzheimer's disease--a resting functional MRI and Bayesian network study. *Human Brain Mapping*, 32(11), 1868–1881. <https://doi.org/10.1002/hbm.21153>
- Wu, X., Li, R., Fleisher, A. S., Reiman, E. M., Guan, X., Zhang, Y., ... Yao, L. (2011b). Altered Default Mode Network Connectivity in Alzheimer ' s Disease — A Resting Functional MRI and Bayesian Network Study, 00(June 2010). <https://doi.org/10.1002/hbm.21153>
- Xie, C., Bai, F., Yuan, B., Yu, H., Shi, Y., Yuan, Y., ... Zhang, Z.-J. (2015). Joint effects of gray matter atrophy and altered functional connectivity on cognitive deficits in amnesic mild cognitive impairment patients. *Psychological Medicine*, 45(09), 1799–1810. <https://doi.org/10.1017/S0033291714002876>
- Yi, D., Choe, Y. M., Byun, M. S., Sohn, B. K., Seo, E. H., Han, J., ... Lee, D. Y. (2015). Differences in functional brain connectivity alterations associated with cerebral amyloid deposition in amnesic mild cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00015>
- Zhang, H.-Y., Wang, S., Liu, B., Ma, Z.-L., Yang, M., Zhang, Z.-J., & Teng, G.-J. (2010). Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer disease. *Radiology*, 256(2), 598–606. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091701>
- Zhang, H. Y., Wang, S. J., Xing, J., Liu, B., Ma, Z. L., Yang, M., ... Teng, G. J. (2009). Detection of PCC functional connectivity characteristics in resting-state fMRI in mild Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research*, 197(1), 103–108. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.08.012>
- Zhou, J., Greicius, M. D., Gennatas, E. D., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Rabinovici, G. D., ... Seeley,

- W. W. (2010). Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, 133(5), 1352–1367. <https://doi.org/10.1093/brain/awq075>
- Zhu, D. C., Majumdar, S., Korolev, I. O., Berger, K. L., & Bozoki, A. C. (2013). Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment Weaken Connections Within the Default-Mode Network: A Multi-Modal Imaging Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 34(4), 969–984. <https://doi.org/10.3233/JAD-121879>
- Zhuang, L., Sachdev, P. S., Trollor, J. N., Reppermund, S., Kochan, N. A., Brodaty, H., & Wen, W. (2013). Microstructural White Matter Changes, Not Hippocampal Atrophy, Detect Early Amnesic Mild Cognitive Impairment. *PLoS ONE*, 8(3), e58887. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058887>
- Zou, Q.-H., Zhu, C.-Z., Yang, Y., Zuo, X.-N., Long, X.-Y., Cao, Q.-J., ... Zang, Y.-F. (2008). An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. *Journal of Neuroscience Methods*, 172(1), 137–141. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.04.012>

LE DEFAULT-MODE NETWORK ETUDIE EN IRMF EST-IL UN BON BIOMARQUEUR DE LA MALADIE D'ALZHEIMER A UN STADE PRODROMAL ?

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction : L'analyse de la connectivité fonctionnelle en IRM fonctionnelle (IRMf) de repos est un domaine de recherche particulièrement développé dans l'étude de la maladie d'Alzheimer (MA). Il a été retrouvé de manière reproductible, dans la littérature, une altération du réseau de repos par défaut ou Default Mode Network (DMN) chez des patients de MA et chez des patients atteints d'un déficit cognitif léger (MCI). Cependant, il existe peu de travaux évaluant les modifications existant au sein de ce réseau chez des patients atteints d'une MA à un stade prodromal. **Objectif** : L'objectif de notre travail est de comparer le DMN étudié en IRMf chez des patients sélectionnés atteints d'une maladie d'Alzheimer à un stade prodromal et des sujets contrôles.

Méthodes : Pour analyser le DMN, nous avons utilisé les principales méthodes décrites dans la littérature : une méthode « seed-based », une méthode en analyse de composantes indépendantes (ICA) et une méthode en « region of interest (ROI)-to-ROI ». De plus, tous les participants ont été évalués par un examen neuropsychologique exhaustif, une tâche « écologique » de mémoire épisodique créée pour ce protocole et un examen de langage.

Résultats : 24 patients et 24 sujets contrôles ont été inclus dans cette étude. Les patients présentaient une atteinte mnésique isolée et notamment en mémoire épisodique. Nous avons retrouvé une atrophie isolée des régions temporales internes. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de connectivité au sein du DMN chez les patients comparativement aux contrôles, quelle que soit la méthode d'analyse utilisée.

Discussion : Notre étude suggère que le DMN n'est pas un biomarqueur de diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. Des analyses complémentaires (théories des graphes, par exemple) seront nécessaires pour éventuellement confirmer ce résultat qui est en désaccord avec la littérature.

TITRE EN ANGLAIS : Is the alteration of connectivity within the Default-Mode Network investigated by functional MRI a good biomarker of prodromal Alzheimer Disease ?

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Neurologie

MOTS-CLÉS : Maladie d'Alzheimer prodromale - IRMf de repos - Default-Mode Network

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Professeur Jérémie PARIENTE
