

Université de Montréal

**Imagerie par résonance magnétique spectroscopique et
exploration neurochimique de régions cérébrales
d'individus atteints d'un trouble léger de la cognition**

par

Valérie Drolet

Département de physiologie

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

M.Sc. en Sciences Neurologiques

Décembre 2007

©Valérie Drolet, 2007

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Imagerie par résonance magnétique spectroscopique et exploration neurochimique de
régions cérébrales d'individus atteints d'un trouble léger de la cognition

Présenté par :

Valérie Drolet

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Pierre Rainville, Ph.D

Président rapporteur

Yves Joannette, Ph.D

Directeur de la recherche

Howard Chertkow, MD Ph.D

Membre du jury

Résumé

Introduction : Les individus présentant des troubles cognitifs légers ou *Mild Cognitive Impairment (MCI)* sont plus à risque de développer une maladie d'Alzheimer (MA) que le reste de la population âgée. **Objectif :** Cette étude repose sur le recours à un devis de type étude de cas multiples dont l'objectif est de contribuer à l'identification d'indices biologiques en quantifiant, à l'aide de la résonance magnétique spectroscopique (MRS), des changements métaboliques précoces chez les individus avec MCI, susceptibles d'évoluer vers la MA. **Méthodologie :** Huit individus MCI sont comparés à huit individus âgés normaux. Chaque participant est soumis à un examen MRS. **Résultats :** Parmi les huit participants MCI recrutés, l'un d'entre eux présente désormais un profil cognitif concordant avec une MA. L'analyse spectrale des métabolites de cet individu montre des ratios de glutamate plus élevés au niveau du cortex préfrontal gauche et de la région cingulaire postérieure gauche. Bien qu'une diminution de NAA/Cr soit fréquemment observée chez la population MCI en voie d'évoluer vers la démence, les résultats obtenus ne démontrent rien en ce sens. **Discussion/Conclusion :** Le rôle du glutamate dans les processus neurodégénératifs est encore mal établi. L'augmentation de glutamate observée est contraire à la diminution habituellement observée au cours de la MA. Ces résultats sont toutefois explicables par l'existence possible d'excitotoxicité précoce chez les MCI en voie de d'évoluer vers la démence. Cela pourrait aussi illustrer des mécanismes de compensation présents avant qu'un déclin cognitif ne soit objectivable.

Mots-clés : Troubles cognitifs légers, Maladie d'Alzheimer, Imagerie par résonance magnétique spectroscopique, glutamate.

Abstract

Background: Mild cognitive impairment (MCI) characterizes individuals who present some cognitive impairment without criteria for dementia. Known as a highly plausible transitional stage between normal aging and Alzheimer's disease (AD), the majority of individuals with MCI will eventually evolve to AD. **Objective:** The general aim of this multiple-cases study is to explore the contribution of magnetic resonance spectroscopy (MRS) to the neurochemical identification individuals with MCI in the process of evolving toward an AD. **Methodology:** Eight individuals were compared to eight age and education matched-controls. For each participant, MRS measures for XX neurometabolites were taken from the left prefrontal and left posterior cingulate gyrus. **Results:** Among all the MCI participants, one of them converted to AD during the time of the study. The spectral analysis of this participant showed higher glutamate/glutamine ratios in both regions. Although a reduction of Naa/Cr is often/generally observed among the MCI population moving/headed toward dementia, the obtained/experimental results show/demonstrate nothing in this sense. **Discussion/Conclusion:** The role of glutamate in pathological processes is not well-known. These results suggest the probable existence of excitotoxicity mechanisms in MCI subjects who will convert to AD, a mechanism that could express the presence of some compensatory processes. While reporting the challenge of MRS measures in this population, this study provide indications of its potential for the early detection of AD in a MCI population.

Key-words: Mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, Magnetic resonance spectroscopy, glutamate.

Table des matières

RÉSUMÉ	III
ABSTRACT	IV
LISTE DES TABLEAUX	VI
LISTE DES FIGURES	VII
LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS	VIII
LISTE DES ANNEXES	IX
REMERCIEMENTS	XI
CHAPITRE 1 – INTRODUCTION GÉNÉRALE	12
1.1 MALADIE D’ALZHEIMER	13
1.2 TROUBLE COGNITIF LÉGER	14
1.3 NEUROIMAGERIE, MALADIE D’ALZHEIMER ET TROUBLES COGNITIFS LÉGERS	17
<i>1.3.1 Indices structuraux</i>	<i>17</i>
<i>1.3.2 Indices fonctionnels</i>	<i>19</i>
<i>1.3.3. Indices métaboliques</i>	<i>21</i>
CHAPITRE 2 - ARTICLE	29
INTRODUCTION	33
MÉTHODOLOGIE	38
RÉSULTATS	44
<i>Mesures spectroscopiques</i>	<i>44</i>
<i>Déclin cognitif</i>	<i>49</i>
<i>Suivi longitudinal et évolution vers la MA</i>	<i>52</i>
DISCUSSION	53
CONCLUSION	57
RÉFÉRENCES	59
CHAPITRE 3 – DISCUSSION GÉNÉRALE	64
3.1 GLUTAMATE ET EXCITOTOXICITÉ	65
3.2 MÉCANISMES COMPENSATOIRES ET PLASTICITÉ NEURONALE	67
3.3 APPORT DE L’IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE SPECTROSCOPIQUE ET CONSIDÉRATIONS TECHNIQUES	69
3.4 PERSPECTIVES FUTURES	71
CHAPITRE 4 – CONCLUSION	72
RÉFÉRENCES	75
ANNEXE 1	LXXXIV

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : DESCRIPTION DES SUJETS	38
TABLEAU 2 : MOYENNE ET ÉCART-TYPE DES RATIOS MÉTABOLIQUES POUR CHACUN DES GROUPES	45
TABLEAU 3 : FRÉQUENCE DES RATIOS MÉTABOLIQUES DISTINCTIFS.....	46
TABLEAU 4 : CLASSEMENT PAR RANG POUR CHAQUE MÉTABOLITE ET POUR TOUS LES SUJETS EN RÉGION PRÉFRONTALE GAUCHE	47
TABLEAU 5 : CLASSEMENT PAR RANG POUR CHAQUE MÉTABOLITE ET POUR TOUS LES SUJETS EN RÉGION CINGULAIRE POSTÉRIEURE GAUCHE	48
TABLEAU 6 : TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DES SUJETS MCI	51

Liste des figures

FIGURE 1 : POSITION DU ROI TEMPORAL GAUCHE EN COUPE SAGITALE, CORONALE ET HORIZONTALE	41
FIGURE 2 : POSITION DU ROI FRONTAL GAUCHE EN COUPE SAGITALE, CORONALE ET HORIZONTALE	42
FIGURE 3 : POSITION DU ROI DE LA RÉGION CINGULAIRE POSTÉRIEURE GAUCHE EN COUPE SAGITALE, CORONALE ET HORIZONTALE	43

Liste des sigles et des abréviations

BOLD	<i>Blood-oxygen-level-dependent</i>
Cho	Choline
Cr	Créatine
Glx	Glutamate/Glutamine
LTP	Potentiation à long terme
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
MA	Maladie d'Alzheimer
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
mI	Myo-inositol
MRS	<i>Magnetic resonance spectroscopy</i>
NAA	N-Acétylaspartate
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartate
ROI	<i>Region of interest</i>
TE	Temps d'écho
TEP	Tomographie par émission de positons
TR	Temps de répétition
[¹¹ C]PIB	N-méthyl-[¹¹ C]2-(4'-methylophenyl)-6-hydroxybenzothiazole
¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-fluoro-2-deoxy-D-glucose

Liste des annexes

ANNEXE 1 – FORMULAIRE DE CONSENTEMENT	LXXXIV
--	--------

*À Grand-papa, dont le décès marque le début
de ces travaux et à mon fils Arnaud dont la
naissance en marque la fin...*

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier mon directeur, Yves Joanette, pour sa grande disponibilité, ses conseils judicieux mais surtout, pour sa confiance. M'accepter dans le laboratoire après un parcours de baccalauréat plutôt ardu était un acte de foi... Merci d'avoir reconnu ma motivation, d'avoir permis mon épanouissement dans la réalisation de ce projet audacieux et d'avoir été un guide si précieux.

Merci aussi à tous mes collègues et amis du laboratoire, spécialement à Caroline Bertrand-Gauvin, Hélène Côté, Isabelle Écuyer-Dab, Paolo Vitali et Tania Tremblay. Sans vous, cette belle aventure n'aurait pas été la même. Vos conseils et votre expérience m'ont permis de mener à terme ce projet. Votre amitié sincère au cours de ces années, a su donner un sens à mes réalisations professionnelles et ensoleiller mes journées.

Merci à Sylvie Belleville d'avoir accepté de collaborer à ce projet ainsi qu'à tous les étudiants de son laboratoire pour les échanges enrichissants. Un merci tout spécial à Marc-Antoine Labelle et Émilie Lepage pour leur aide dans le recrutement des participants.

Un gros merci à toute l'équipe de l'UNF : André Cyr, Carollyn Hurst et Marlène Tremblay. Vos connaissances en imagerie m'ont été précieuses lors de l'élaboration et la réalisation de ce projet.

Merci à toute ma famille et particulièrement à maman et papa. Vous avez rendu cet accomplissement possible, d'abord pour des considérations pratiques (\$\$) mais aussi et surtout par vos encouragements et votre soutien.

Finalement, merci à mon mari Pier-Olivier sans qui cet ouvrage n'aurait jamais vu le jour. Merci d'avoir cru aussi fort (sinon plus que moi!) que j'étais capable de mener à terme ce projet. Merci pour ton aide inestimable dans la correction et pour les nombreuses relectures. Merci de si bien m'aimer et de faire de moi une femme heureuse, comblée et accomplie.

CHAPITRE 1

Introduction générale

1.1 Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) représente la démence neurodégénérative la plus répandue et est responsable d'environ 60% de tous les cas de démence répertoriés. D'ici 2031, on estime qu'environ 750 000 Canadiens seront atteints de la démence de type Alzheimer ou d'une affection connexe ("The incidence of dementia in Canada. The Canadian Study of Health and Aging Working Group", 2000). Chaque année, le Canada dépense 5.5 milliards de dollars pour les personnes atteintes de démence (Ostbye & Crosse, 1994). Comme il est presque trois fois plus coûteux de soigner une personne atteinte d'une forme grave de démence qu'une personne qui n'est que légèrement atteinte (Hux et al., 1998), la détection précoce de cette maladie est d'un grand intérêt.

D'un point de vue neuropathologique, la MA se caractérise principalement par une atteinte précoce des régions temporales inférieures s'étendant aux régions cingulaires postérieures puis, ultérieurement, aux régions frontales. Ces atteintes s'expliquent principalement par la présence de plaques séniles ou plaques amyloïdes en quantité et en concentration variable, de même que par des dégénérescences neurofibrillaires. La présence de ces altérations neuropathologiques permet de confirmer le diagnostic de MA en post-mortem.

D'un point de vue comportemental, la MA se caractérise le plus souvent par une altération de la mémoire qui s'accompagne fréquemment d'autres perturbations cognitives telles qu'une aphasie, une apraxie, ou une agnosie. (Guelfi & American Psychiatric Association, 1996). Le début de la maladie est progressif et continu plutôt que par pallier comme c'est le cas dans la démence vasculaire. Ces troubles cognitifs interfèrent significativement avec l'autonomie fonctionnelle des personnes atteintes. Certains facteurs

de risques tels que la présence de l'allèle E4 sur l'apolipoprotéine, une histoire familiale de MA ou encore des facteurs de risques vasculaires, peuvent prédisposer certains individus à développer la maladie. Toutefois, à l'heure actuelle, il n'existe pas d'indices clairs nous permettant d'identifier avec certitude les individus qui vont éventuellement souffrir de cette affection. Malgré cette absence d'indices fiables, les recherches portant sur le diagnostic précoce de la démence de type Alzheimer ont mis en évidence un ensemble d'individus qui, de par leurs profils cognitifs, sont particulièrement à risque de développer une démence, plus spécifiquement de type Alzheimer. L'appellation de ce groupe à risque a subi de nombreuses transformations au cours des dernières années. D'abord défini comme le *age-associated memory impairment* (AAMI) par l'équipe de Crook et al. (1986), le trouble cognitif léger ou *mild cognitive impairment* (MCI) est aujourd'hui la terminologie reconnue et partagée par la communauté scientifique pour faire référence à cette population d'individus qui apparaît être à plus haut risque de développer une MA.

1.2 Trouble cognitif léger

Décrit par Petersen en 2001, le MCI caractérise des individus qui, tout en ne rencontrant pas les critères permettant de diagnostiquer une démence, présentent des atteintes objectives de la mémoire ou d'un autre domaine de la cognition, plus importantes que ce qui est attendu, compte tenu de l'âge et de l'éducation. Ces troubles sont souvent accompagnés d'une plainte et interfèrent peu avec le fonctionnement quotidien de base. On estime que 15 à 20% des personnes présentant les signes d'un trouble cognitif léger développent annuellement la MA alors que ce risque n'est que de 1 à 2 % dans la population âgée normale. Pour plusieurs auteurs, le MCI représente souvent une étape prodromale de la maladie d'Alzheimer (Bigler et al., 2000; Kantarci et al., 2000;

Neugroschl & Davis, 2002; Petersen, Stevens et al., 2001). Malgré leur propension plus grande à évoluer vers la démence, certains individus de ce groupe ne développeront jamais une MA. Pour cette raison, on ne peut parler ici de démence précoce ou de MA légère. Actuellement, on distingue trois types de MCI. Le type **amnésique**, qui se définit par une atteinte prédominante de la mémoire telle qu'objectivée à un ou plusieurs tests de mémoire standardisés, sans qu'il y ait d'autres atteintes cognitives associées. Le sous-type à **domaine multiples**, qui se caractérise par une atteinte objective de la mémoire accompagnée de déficits dans un ou plusieurs autres domaines cognitifs (e.g. fonctions exécutives). Finalement le sous-type à **domaines multiples sans atteinte mnésique**, qui se définit par la présence d'un trouble cognitif sans atteinte objectivable de la mémoire.

Au regard des mécanismes génétiques et pathologiques opérants dans la maladie d'Alzheimer, certaines études ont tenté d'identifier des indices neurobiologiques qui pourraient permettre d'établir avec certitude, le lien entre le MCI et la MA. Tel que mentionné précédemment, il semble que la présence de l'allèle E4 de l'apolipoprotéine soit associée à une prédisposition à développer une démence – le plus souvent de type Alzheimer – chez les individus MCI présentant la mutation génétique. Toutefois, ces résultats sont controversés et ne semblent pas se vérifier dans tous les cas (Bigler et al., 2000; Luis et al., 2004; Tervo et al., 2004). En effet chez plusieurs individus, la présence de troubles cognitifs légers surajoutés à un héritage génétique particulier, ne fait qu'augmenter le risque que ces personnes évoluent vers une démence sans toutefois prédire avec certitude leur évolution vers la maladie. Dans le même ordre d'idée, il semble que l'âge, le genre et le niveau d'éducation ne représentent pas non plus des indices fiables du développement d'une démence parmi les groupes MCI (Luis et al., 2004).

D'autres groupes de recherche ont tenté d'identifier certains indices neuropsychologiques qui permettraient de prédire avec justesse une évolution future vers la démence. Parmi ceux-ci, il semble que certaines épreuves spécifiques comme des tests de mémoire sémantique de visages connus (Estevez-Gonzalez et al., 2004), ou encore des atteintes cognitives dans d'autres sphères que la mémoire (Guarch, Marcos, Salamero, & Blesa, 2004) aident à l'identification précoce des individus MCI qui évolueront vers une démence. Toutefois, le concept clinique de MCI dans ces études est plus ou moins bien défini et les différents types de MCI ne sont pas pris en considération. Une recherche menée par Maruff et al. (2004) tend à démontrer que de subtils déclin de la mémoire sont observables pendant l'année qui précède le développement d'une démence. Toutefois, cette hypothèse est vérifiable seulement dans les cas des troubles cognitifs légers de type amnésique.

Utilisant un devis de type étude de cas longitudinale, Godbolt et al.(2005) ont effectué le suivi d'un individu présentant une histoire familiale de MA ainsi qu'une mutation génétique le prédisposant à développer la maladie. Ne présentant initialement aucun symptôme, le sujet a finalement évolué vers la démence sur une période d'un peu plus de dix ans. À la lumière des résultats présentés dans cette étude, on remarque que le déclin neuropsychologique observé pendant le suivi est significatif, mais que les scores obtenus aux tests, considérés de façon indépendante, ne peuvent à eux seuls prédire l'évolution vers la MA. De plus, il semble que dans cette étude, la plainte du sujet précède de quelques années la mise en évidence de déficits objectifs aux tâches neuropsychologiques.

Ainsi, de par l'hétérogénéité des populations MCI évaluées, les tests utilisés de même que les résultats controversés obtenus, il est impossible d'établir un pronostic fiable

d'évolution vers la démence sur la base des résultats cognitifs à certains tests neuropsychologiques.

1.3 Neuroimagerie, maladie d'Alzheimer et troubles cognitifs légers

Le développement rapide des technologies en physique médicale a permis, au cours des dernières années, de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à certaines pathologies cérébrales. Ces apports technologiques ont également contribué à mieux comprendre les bases neurobiologiques de la MA.

1.3.1 Indices structuraux

1.3.1.1 Volumétrie

La technique de volumétrie utilise la résonance magnétique pour évaluer le volume cérébral de différentes régions du cerveau et postule que la taille d'une structure nous offre des indices sur l'intégrité fonctionnelle de celle-ci. Les recherches effectuées à l'aide de cette technique peuvent fournir des renseignements utiles quant aux régions principalement touchées au cours de la MA. Tel qu'évoqué précédemment, l'augmentation du nombre de plaques séniles et de dégénérescences neurofibrillaires représente une conséquence neuropathologique de la MA qui occasionne une perte significative du tissu neuronal sain. Les études de volumétrie effectuées auprès d'individus présentant une MA ou un MCI tendent à démontrer que la perte neuronale au niveau des hippocampes et du cortex entorhinal est plus importante chez ces groupes que chez des individus âgés sans trouble cognitif (Hirata et al., 2005; Kantarci, Xu et al., 2002; Karas et al., 2004). Conformément à la dégénérescence des cellules nerveuses, Karas et al. (2004) ont démontré que les individus souffrant d'une MA présentent une réduction importante de la matière grise,

toutes régions cérébrales confondues. En comparaison avec des individus âgés sans atteinte cognitive, les sujets appartenant au groupe MCI présentent eux aussi, une diminution volumique de la matière grise, sans toutefois que cette atrophie soit aussi importante que celle du groupe avec MA. Plus spécifiquement, les sujets MCI présentent une réduction locale de la matière grise, principalement au niveau de l'insula et du thalamus. Malgré tout, ils présentent moins d'atrophie que les individus avec MA, principalement au niveau des aires pariétales associatives de même qu'au niveau du cortex cingulaire antérieur et postérieur. Ces données appuient l'hypothèse selon laquelle une détérioration des régions pariétales et cingulaires est propre à la MA et que ces aires cérébrales constituent des régions d'intérêt pour évaluer une évolution possible vers la démence. En accord avec ces résultats, une étude longitudinale effectuée par le groupe de Chéatalat & Baron. (2003) confirme que, contrairement au groupe de MCI qui n'évolue pas vers une démence, les individus qui convertissent vers une MA présentent davantage d'atrophie au niveau des aires hippocampiques et des gyri temporaux inférieurs et médians, mais aussi du gyrus cingulaire postérieur et du précuneus.

Si les résultats des recherches effectuées auprès des individus avec MCI confirment une atteinte du volume cérébral chez ces sujets, qu'en est-il des différents sous-types de MCI? Une recherche effectuée par Bell-McGinty et al.(2005), démontre que les individus présentant un MCI amnésique présentent principalement une réduction du volume cérébral au niveau du cortex entorhinal gauche et du lobe pariétal inférieur alors qu'on observe davantage une atrophie du gyrus inférieur frontal droit et des gyri temporaux inférieurs bilatéraux chez les individus qui présentent un MCI avec des atteintes cognitives multiples.

À la lumière de ces résultats, il semble que chez un groupe d'individus avec MCI, des changements précoces au niveau de certaines régions cérébrales pourraient être un bon indicateur du développement d'une MA et que les régions affectées peuvent être en partie dépendantes du type de troubles cognitifs prépondérants. Toutefois, le volume cérébral ne représente pas, à lui seul, un indice suffisant pour prédire l'évolution de la santé cognitive d'un individu. Différents facteurs, tels que le vieillissement normal, peuvent affecter le volume cérébral de certaines régions du cerveau, notamment celles de l'hippocampe et du cortex entorhinal (Szentkuti et al., 2004). Il est donc nécessaire de combiner l'utilisation de cette technique à d'autres pour finalement améliorer la détection précoce de la MA.

1.3.2 Indices fonctionnels

1.3.2.1. Résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)

L'étude de l'activation des régions cérébrales sollicitées lors de l'exécution de tâches cognitives spécifiques permet de mieux comprendre les processus sous-jacents à l'exécution d'une activité cognitive donnée et de décrire un patron d'activation relatif à une tâche donnée. Une des hypothèses avancées quant aux perturbations s'opérant chez les MCI qui évolueront vers la démence, postule une diminution graduelle de l'intégrité neuronale et de l'activité cérébrale qui conduit à une réduction progressive des fonctions cognitives. En accord avec cette hypothèse, certaines études suggèrent une diminution de l'activation (représentée par une diminution du signal BOLD) des régions hippocampiques et cingulaires postérieures lors de l'exécution de tâches d'encodage ou de reconnaissance et ce, malgré une performance équivalente à celle du groupe contrôle (Johnson et al., 2005). Parallèlement à cette hypothèse, le modèle de différenciation de Cabeza (2002) postule que le maintien d'une performance équivalente à celle des jeunes, pour une personne âgée,

nécessite une augmentation des ressources cognitives et par le fait même, le recrutement de nouvelles aires cérébrales. Dans le même ordre d'idées, certaines recherches suggèrent que la mise en place de processus compensatoires précéderait l'évolution de certains individus MCI vers la démence. En effet, en réponse à des tâches cognitives variées évaluant notamment l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives, certaines études d'IRMf ont mis en évidence, chez un groupe d'individus à risque de développer une démence, une activation plus importante des régions préfrontales médianes et dorsolatérales ainsi que des régions pariétales postérieures et médianes (Rosano et al., 2005; Wishart, Saykin, McAllister et al., 2006). De plus, il semble qu'une augmentation de l'activité cérébrale de certaines régions chez des individus à risque se produit de façon précoce, bien avant que des changements cognitifs ou comportementaux soient observés (Mondadori et al. 2006; Wishart et al. 2006). Ces résultats, vraisemblablement contradictoires, semblent indiquer que les processus intervenant dans le vieillissement normal et plus spécifiquement dans l'établissement d'une démence, sont encore mal établis. Bien qu'il soit légitime de penser que, tout comme les personnes atteintes d'une MA, les individus MCI susceptibles d'évoluer vers la démence présentent une diminution précoce de l'activation de certaines régions cérébrales touchées par la maladie, il semble que la présence de mécanismes compensatoires, tels que ceux observables au cours du vieillissement normal, puissent potentiellement expliquer l'augmentation de l'activation cérébrale dans certaines régions. De plus, ces processus compensatoires pourraient apparaître avant la mise en place d'une diminution d'activité similaire à celle des individus avec MA. Ces résultats pourraient refléter des niveaux de sévérité d'atteinte différents, illustrer des patrons d'évolution distincts, ou encore mettre en évidence des processus d'adaptation cérébrale intervenant tôt

dans l'évolution de processus neurodégénératifs et peut-être même avant que des changements cognitifs significatifs ne soient observés.

1.3.3. Indices métaboliques

1.3.3.1. Tomographie par émission de positons

La TEP constitue une technique d'imagerie médicale nucléaire qui permet d'étudier le métabolisme du cerveau par l'intermédiaire d'un traceur spécifique associé à un produit faiblement radioactif et injecté préalablement par voie intraveineuse. Les liaisons du traceur avec certains ligands permettent d'obtenir des renseignements métaboliques pertinents. Dans l'étude du MCI et de la MA, différents types de traceurs sont injectés au participant pour arriver à mettre en évidence des lacunes métaboliques. Parmi ceux-ci, les plus fréquemment utilisés sont le N-méthyl-[¹¹C]2-(4'-methylamophenyl)-6-hydroxybenzothiazole ([¹¹C]PIB) et le ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG).

De nombreuses études utilisent le ¹⁸F-FDG comme traceur. Celui-ci mesure l'utilisation métabolique du glucose dans le cerveau. Une diminution de la recapture du traceur dans certaines régions est associée à une diminution du métabolisme, et par le fait même, à une moins grande activité des cellules de cette région. Dans une étude voulant vérifier l'impact de la sévérité de la démence sur l'utilisation du glucose cérébral, les résultats démontrent qu'il semble exister une association significative entre le degré de sévérité de la démence et l'hypométabolisme du glucose dans la région cingulaire postérieure. Toutefois, seules les régions où des différences étaient significatives ont été identifiées et les régions avec des niveaux équivalents de glucose, bas ou normaux, n'ont pas été rapportés (Pernecky, Hartmann, Grimmer, Drzezga, & Kurz, 2007). Les études effectuées auprès de la

population MCI montrent que tous les individus ayant converti vers la MA présentaient initialement une recapture de ^{18}F -FDG similaire à celle observée chez les patients souffrant d'une démence. (Fellgiebel, Scheurich, Bartenstein, & Muller, 2007). Ces résultats sont confirmés par l'équipe de Hunt et al.(2007), qui soutient que les individus ayant converti vers la MA présentaient des changements métaboliques plus étendus que les sujets du groupe qui sont demeurés stables.

Le traceur [^{11}C]PIB est sans doute le plus prometteur dans l'étude de la MA puisqu'il se lie aux plaques séniles. Les résultats montrent que les individus avec MCI présentent une recapture plus grande du [^{11}C]PIB et par le fait même, plus de plaques séniles notamment dans les régions néocorticales, en comparaison avec les individus du groupe contrôle. Cette recapture plus grande chez les MCI est présente de manière constante dans le cortex frontal, le cortex temporal latéral et le cortex cingulaire postérieur. Qui plus est, il semble que les individus présentant une prédisposition génétique à la MA (présence de l'allèle APOE $\epsilon 4$), présentent une plus grande recapture du traceur que les individus MCI qui sont APOE négatifs (Kemppainen et al., 2007). En accord avec la définition même du MCI qui regroupe des personnes plus à risque de développer une MA mais qui peut aussi inclure des individus qui n'évolueront jamais vers la démence, il semble exister un chevauchement entre les valeurs des participants MCI et celles des sujets du groupe contrôle. Ainsi, certains MCI sont clairement en dehors de valeurs normales alors que les autres sont dans la moyenne (Kemppainen et al., 2007). Lorsqu'ils sont comparés à un groupe de participants souffrant d'une MA, les individus MCI présentent une recapture moins grande de [^{11}C]PIB dans les cortex frontaux, temporaux, pariétaux et cingulaires postérieurs. De plus, lorsque les MCI ayant converti et ceux étant demeurés stables dans le temps sont placés dans deux

sous-groupes distincts, on remarque que les MCI ayant converti présentent une plus grande recapture du traceur, principalement au niveau du gyrus cingulaire postérieur, alors que cette différence est impossible à mettre en évidence lorsqu'on ne différencie pas les deux groupes sur la base de leur conversion future. Cette recherche permet aussi l'établissement d'une corrélation négative significative entre la recapture du marqueur au niveau du cortex temporal et certaines mesures de mémoire épisodique (Forsberg et al., 2007).

Bien que la TEP représente une technique prometteuse pour arriver à identifier les individus avec MCI qui seront aux prises avec une MA, il s'agit d'une technique invasive pour le sujet. En effet, il est probable que des personnes âgées refusent de se soumettre à un examen où l'on injecte une substance radioactive. Cela peut donc compromettre les possibilités de recrutement.

1.3.3.2. Résonance magnétique spectroscopique

En se concentrant sur l'étude de marqueurs neurochimiques spécifiques, la technique d'imagerie par résonance magnétique spectroscopique (MRS) permet d'identifier des patrons métaboliques propres aux MCI ne pouvant être mis en évidence à l'aide des autres techniques de neuroimagerie évoquées précédemment. Au cours des dernières années, la MRS a permis des avancées scientifiques considérables en permettant une analyse *in vivo* de la composition neurochimique du cerveau. Cette technique constitue une méthode non invasive qui contribue à une meilleure compréhension des neuropathologies diverses et complexes, telles que l'épilepsie par exemple.

Les principes sous-tendant la MRS sont bien connus. En présence du champ magnétique, les protons contenus dans les molécules du tissu neuronal s'alignent. L'induction d'une onde électromagnétique permet alors de faire basculer les protons à un degré spécifique. Le retrait subséquent de cette même onde électromagnétique permet alors le retour des protons à leur état initial. Ce retour à l'état initial s'effectuera différemment selon la structure moléculaire des métabolites.

En plus de son caractère non-invasif, un avantage important de cette technique réside dans la constance temporelle de sa mesure. En effet, selon une étude de Rose et al.(1999), en l'absence de processus pathophysiologiques pouvant altérer la quantité des métabolites dans le tissu cérébral, les ratios de ceux-ci demeurent stables dans le temps, du moins sur une période d'au moins 260 jours. Il est donc légitime de penser qu'en l'absence d'une neuropathologie, le seul passage du temps est insuffisant pour faire varier significativement la concentration des différents métabolites, et par le fait même, l'amplitude des spectres. Ainsi, l'observation de changements métaboliques à travers le temps pourrait constituer un signe non négligeable du développement de processus neuropathologiques, d'autant plus que ces modifications métaboliques semblent précéder les changements cognitifs associés à la MA (Falini et al., 2005).

Parmi les métabolites les plus fréquemment observés, le **N-acétylaspartate** (NAA) constitue un marqueur d'intégrité et de densité neuronale. Son spectre diminue dans de très nombreux processus pathologiques. Le **myo-inositol** (mI) est un marqueur glial dont les fonctions ne sont pas encore clairement identifiées. Généralement, le signal est amplifié au cours des processus qui impliquent une augmentation gliale, comme c'est le cas dans la démence de type Alzheimer. La **choline** (Cho) constitue quant à elle, un marqueur de

souffrance membranaire. Le signal augmente dans les processus démyélinisants. À cet effet, des niveaux de glycérophosphocholine plus élevés ont été détectés post-mortem dans le tissu neuronal d'individus présentant une MA (Nitsch et al., 1995). Plus récemment, (Satlin, Bodick, Offen, & Renshaw, 1997) ont démontré qu'un traitement avec xanoméline, un agoniste des récepteurs muscariniques M1, contribue à réduire le spectre de choline chez des individus atteints d'une MA. De plus, il semble que ces changements métaboliques soient associés à une amélioration de la performance cognitive telle que mesurée par une batterie clinique d'évaluation de la MA (Blaise et al. 2002). Ainsi, on peut penser que des altérations cholinergiques, efficacement mesurées par des analyses spectrales de type MRS sont en lien avec la présence de troubles cognitifs associés à la démence de type Alzheimer. La **créatine** (Cr) est une source de phosphate importante pour convertir l'ADP en ATP. Il s'agit avant tout d'un spectre constant qui ne varie que très peu dans les processus pathologiques. Finalement, le **glutamate** (Glx) est un neurotransmetteur excitateur dont les variations dans les processus de souffrance membranaire sont mal établies. Les médiateurs de la transmission synaptique excitatrice dans l'hippocampe sont les récepteurs au glutamate. En effet, les récepteurs glutamatergiques jouent un rôle essentiel dans la potentiation à long terme, un mécanisme important sous-tendant la mémoire et l'apprentissage (Francis, 2003). Certaines recherches ont démontré une diminution de la neurotransmission glutamatergique chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Hattori, Abe, Sakoda, & Sawada, 2002). Une confirmation de ce phénomène provient des travaux ayant démontré qu'un traitement à base de mémantine, un antagoniste des récepteurs de N-Méthyl-D-aspartate (NMDA), permet la restauration des circuits neuronaux de l'hippocampe et du cortex entorhinal, en plus d'améliorer la plasticité

synaptique de l'hippocampe et l'apprentissage (Danysz & Parsons, 2003). Il n'est possible d'isoler le spectre du glutamate qu'à l'aide d'un appareil à haut champ magnétique d'au moins 3 Teslas. Ce spectre est difficilement dissociable de celui de la glutamine, c'est pourquoi ces deux spectres sont donc analysés conjointement et reconnus par l'abréviation Glx.

Depuis quelques années, plusieurs études de MRS ont tenté de mettre en évidence des profils d'altérations métaboliques spécifiques à la MA. Parmi les changements neurochimiques constatés chez les patients atteints de MA, on rapporte une diminution du ratio de NAA/Cr, notamment au sein de la matière grise et de la matière blanche des régions pariétales (Ackl et al., 2005; Herminghaus et al., 2003), au niveau du gyrus cingulaire postérieur (Griffith et al., 2007; Hattori, Abe, Sakoda, & Sawada, 2002), ainsi qu'au niveau des régions frontales et temporales (Parnetti et al., 1997). De même, une étude effectuée par Hattori et al. (2002), rapporte une diminution du spectre glutamate/glutamine au niveau de la matière grise de la région cingulaire postérieure chez des individus avec MA.

Plus récemment, certaines recherches utilisant la MRS ont étudié des groupes d'individus avec MCI. En accord avec les résultats obtenus chez les patients atteints de MA, la plupart des études rapporte une diminution du NAA chez le groupe MCI et ce, dans la plupart des régions examinées (Ackl et al., 2005; Chantal, Braun, Bouchard, Labelle, & Boulanger, 2004; Kantarci, Smith et al., 2002; Metastasio et al., 2005). Aussi, il semble que les ratios de mI tendent à être plus élevés dans ces deux groupes comparativement aux individus âgés sans trouble cognitif (Catani et al., 2001; Kantarci, Smith et al., 2002), mais ces résultats ne sont pas unanimes (Ackl et al., 2005; Chantal, Braun, Bouchard, Labelle, &

Boulanger, 2004; Metastasio et al., 2005). Bien qu'il soit intéressant de constater que des changements métaboliques précoces, similaires à ceux observés dans la MA, se produisent chez le groupe MCI, il est encore plus pertinent de vérifier rétrospectivement ceux du groupe qui ont basculé vers la MA. C'est ce qu'a effectué l'équipe de Modrego, Fayed & Pina (2005) en suivant les mêmes participants sur une période de trois ans. À l'issue de cette recherche longitudinale, il apparaît que les ratios de NAA/Cr obtenus au niveau de base au sein du cortex occipital droit, constituent l'indice le plus fiable pour prédire la conversion vers la démence.

Une limite inhérente à toutes ces études réside dans le fait que les études réalisées à ce jour ont eu recours à un appareil reposant sur l'utilisation d'un champ magnétique de 1.5 Tesla. La seule étude utilisant un appareil à 3 Tesla ne s'intéressait qu'à l'exploration de la région cingulaire postérieure. À ce jour, il semble qu'aucune étude visant à comparer les profils métaboliques d'individus normaux et MCI au sein de régions temporales, préfrontales et cingulaires postérieures utilisant un champ magnétique de 3 Teslas, n'ait été réalisée. De plus, malgré l'ensemble des recherches portant sur la détection précoce de la MA, il semble qu'aucun indice fiable n'ait encore permis de déterminer avec certitude les individus avec MCI qui évolueront vers la démence.

L'étude qui compose le corps de ce mémoire a donc pour objectif de contribuer à l'identification de marqueurs biologiques pouvant constituer les précurseurs d'une démence de type Alzheimer en quantifiant, à l'aide de la technique d'imagerie par résonance spectroscopique (MRS), les éventuels changements métaboliques dans les régions hippocampiques bilatérales, préfrontale gauche et cingulaire postérieure gauche chez des individus avec MCI. Il est attendu qu'une proportion de 20 à 30% des individus avec MCI

présentent des profils spectroscopiques particuliers (pour un ou des métabolites) en raison de leur proche évolution vers une démence de type Alzheimer ou autre. En accord avec la littérature, il serait probable d'observer une diminution des ratios de Glx, une diminution des ratios de NAA de même qu'une augmentation de mI et de Cho dans la plupart des régions d'intérêt. De plus, il est possible que certains sous-groupes ressortent en lien avec le sous-type de trouble léger de la cognition identifié précédemment à l'aide des évaluations neuropsychologiques.

CHAPITRE 2

Article

La contribution de l'imagerie par résonance magnétique spectroscopique à l'identification précoce des individus avec troubles légers de la cognition en voie d'évoluer vers une démence

The contribution of MRS to the early identification of individuals with mild cognitive disorders to convert toward a dementia

Valérie Drolet ^{1,2}, Sylvie Belleville ^{1,3}, Yvan Bou langer ⁴ et Yves Joanette ^{1,5}

1- Centre de recherche, Institut Universitaire de gériatrie de Montréal

2- Département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

3- Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences, Université de Montréal

4- Département de radiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

5- Département d'orthophonie et audiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

Adresse de correspondance :

Valérie Drolet

Centre de recherche Institut universitaire de gériatrie de Montréal

4565, Queen-Mary

Montréal, Québec, Canada, H3W 1W5

Téléphone : (514) 340-3540 # 4003

Télécopieur : (514) 340-3530

Courrier électronique : valerie.drolet.2@umontreal.ca

Résumé

Introduction : Les individus présentant des troubles cognitifs légers ou *Mild Cognitive Impairment (MCI)* sont plus à risque de développer une maladie d'Alzheimer (MA) que le reste de la population âgée. **Objectif :** Cette étude repose sur le recours à un devis de type étude de cas multiples dont l'objectif est de contribuer à l'identification d'indices biologiques en quantifiant, à l'aide de la résonance magnétique spectroscopique (MRS), des changements métaboliques précoces chez les individus avec MCI, susceptibles d'évoluer vers la MA. **Méthodologie :** Huit individus MCI sont comparés à huit individus âgés normaux. Chaque participant est soumis à un examen MRS. **Résultats :** Parmi les huit participants MCI recrutés, l'un d'entre eux présente désormais un profil cognitif concordant avec une MA. L'analyse spectrale des métabolites de cet individu montre des ratios de glutamate plus élevés au niveau du cortex préfrontal gauche et du gyrus cingulaire postérieur. Bien qu'une diminution de NAA/Cr soit fréquemment observée chez la population MCI en voie d'évoluer vers la démence, les résultats obtenus ne démontrent rien en ce sens. **Discussion/Conclusion :** Le rôle du glutamate dans les processus neurodégénératifs est encore mal établi. L'augmentation de glutamate observée est contraire à la diminution habituellement observée au cours de la MA. Ces résultats sont toutefois explicables par l'existence possible d'excitotoxicité précoce chez les MCI en voie d'évoluer vers la démence. Cela pourrait aussi illustrer des mécanismes de compensation présents avant qu'un déclin cognitif ne soit objectivable.

Mots-clés : Troubles cognitifs légers, Maladie d'Alzheimer, Imagerie par résonance magnétique spectroscopique, glutamate.

Abstract

Background: Mild cognitive impairment (MCI) characterizes individuals who present some cognitive impairment without criteria for dementia. Known as a highly plausible transitional stage between normal aging and Alzheimer's disease (AD), the majority of individuals with MCI will eventually evolve to AD. **Objective:** The general aim of this multiple-cases study is to explore the contribution of magnetic resonance spectroscopy (MRS) to the neurochemical identification individuals with MCI in the process of evolving toward an AD. **Methodology:** Eight individuals were compared to eight age and education matched-controls. For each participant, MRS measures for XX neurometabolites were taken from the left prefrontal and left posterior cingulate gyrus. **Results:** Among all the MCI participants, one of them converted to AD during the time of the study. The spectral analysis of this participant showed higher glutamate/glutamine ratios in both regions. Although a reduction of Naa/Cr is often/generally observed among the MCI population moving/headed toward dementia, the obtained/experimental results show/demonstrate nothing in this sense. **Discussion/Conclusion:** The role of glutamate in pathological processes is not well-known. These results suggest the probable existence of excitotoxicity mechanisms in MCI subjects who will convert to AD, a mechanism that could express the presence of some compensatory processes. While reporting the challenge of MRS measures in this population, this study provide indications of its potential for the early detection of AD in a MCI population.

Key-words: Mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, Magnetic resonance spectroscopy, glutamate.

Introduction

Le trouble cognitif léger ou *mild cognitive impairment* (MCI), représente une entité clinique qui est présente chez les individus âgés à haut risque de développer une démence, habituellement de type Alzheimer (MA). Malgré un taux de conversion annuel de 15 à 20%, certains des individus avec MCI n'évolueront jamais vers une démence. Le dépistage précoce des individus MCI susceptibles de développer une MA représente donc un intérêt clinique et social majeur.

Au cours des dernières années, la technique d'imagerie par résonance magnétique spectroscopique (MRS) a permis des avancées scientifiques considérables en permettant une analyse *in vivo* de la composition neurochimique du cerveau. Cette méthode non envahissante peut contribuer à une meilleure compréhension des neuropathologies diverses et complexes. En plus de son caractère non envahissant, un avantage important de cette technique réside dans la constance temporelle de sa mesure. En effet, en l'absence d'une neuropathologie, le seul passage du temps est insuffisant pour faire varier significativement la concentration des différents métabolites, et par le fait même, l'amplitude des spectres (Rose et al., 1999). Ainsi, l'observation de changements métaboliques à travers le temps pourrait constituer un signe non négligeable du développement de processus neuropathologiques d'autant plus que ces modifications métaboliques semblent précéder les changements cognitifs associés à la MA (Falini et al., 2005).

Pour la plupart des plateaux techniques d'IRM 3 Tesla actuels, un nombre limité de métabolites est estimable en MRS. Parmi les plus fréquemment estimés, mentionnons les neurométabolites suivants :

- Le **N-acétylaspartate** (NAA) constitue un marqueur d'intégrité et de densité neuronale. L'amplitude de son spectre diminue dans de très nombreux processus pathologiques.
- Le **myo-inositol** (mI) est un marqueur glial dont les fonctions ne sont pas encore clairement identifiées. Généralement, ce signal est amplifié au cours des processus qui impliquent une augmentation gliale, comme c'est le cas dans la MA.
- La **choline** (Cho) constitue, quant à elle, un marqueur de souffrance membranaire. Le signal augmente dans les processus démyélinisants. À cet effet, des niveaux de glycérophosphocholine plus élevés ont été détectés post-mortem dans le tissu neuronal d'individus présentant une MA (Nitsch et al. 1995). Plus récemment, Satlin et al. (Satlin, Bodick, Offen, & Renshaw, 1997) ont démontré qu'un traitement avec xanoméline, un agoniste des récepteurs muscariniques M1, contribue à réduire le spectre de choline chez des individus atteints d'une MA. De plus, il semble que ces changements métaboliques soient associés à une amélioration de la performance cognitive telle que mesurée par une batterie clinique d'évaluation de la MA (Frederick et al., 2002). Ainsi, on peut penser que des altérations cholinergiques, efficacement mesurées par des analyses spectrales de type MRS, sont en lien avec la présence de troubles cognitifs associés à la démence de type Alzheimer.
- Le **glutamate** (Glx) est un neurotransmetteur excitateur dont les variations dans les processus de souffrance membranaire sont mal établies. Les médiateurs de la transmission synaptique excitatrice dans l'hippocampe sont les récepteurs au

glutamate. Ces récepteurs jouent un rôle essentiel dans la potentiation à long terme, un mécanisme important sous-tendant la mémoire et l'apprentissage (Francis, 2003). Certaines recherches ont démontré une diminution de la neurotransmission glutamatergique chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Hattori, Abe, Sakoda, & Sawada, 2002). Une confirmation de ce phénomène provient des travaux ayant démontré qu'un traitement à base de mémantine, un antagoniste des récepteurs de N-Méthyl-D-aspartate (NMDA), permet la restauration des circuits neuronaux de l'hippocampe et du cortex entorhinal en plus d'améliorer la plasticité synaptique de l'hippocampe et l'apprentissage (Danysz & Parsons, 2003). Il n'est possible d'isoler le spectre du glutamate qu'à l'aide d'un appareil à haut champ magnétique d'au moins 3 Teslas. Ce spectre est difficilement dissociable de celui de la glutamine, c'est pourquoi ces deux spectres sont donc analysés conjointement et reconnus par l'abréviation Glx.

Les estimations de neurométabolites en MRS sont exprimées sous la forme d'un ratio. Cette façon de faire permet d'éviter les variations causées par des facteurs différents de la variation inter individuelle. C'est la mesure de la **créatine** (Cr) qui sert de métabolite de référence. La créatine est une source de phosphate importante pour convertir l'ADP en ATP. Il s'agit d'un spectre constant qui varie très peu dans les processus pathologiques. Bien qu'elle ne soit pas absolue, la stabilité du signal de Cr permet d'utiliser ce métabolite à titre de dénominateur dans le calcul des ratios MRS et ainsi, d'estimer adéquatement les variations du métabolite numérateur. Dans certaines études, l'utilisation du ratio NAA/mI est employée pour permettre d'amplifier des différences entre les rapports en combinant

deux effets opposés soit, par exemple, NAA qui diminue et mI qui augmente. Ainsi, le rapport NAA/mI variera plus que les rapports NAA/Cr et mI/Cr parce que les deux effets sont combinés tout en éliminant la possible variation de Cr. Cette façon de faire est particulièrement pertinente dans les études portant sur la MA puisque l'utilisation de ce ratio permet d'augmenter les chances de voir des différences statistiquement significatives.

Au cours des dernières années, plusieurs études de MRS ont tenté de mettre en évidence des profils d'altérations métaboliques spécifiques à la MA. Parmi les changements neurochimiques constatés chez ces patients, on rapporte une diminution du ratio de NAA/Cr, notamment au sein de la matière grise et de la matière blanche des régions pariétales (Ackl et al., 2005; Herminghaus et al., 2003), dans le gyrus cingulaire postérieur (Griffith et al., 2007; Hattori, Abe, Sakoda, & Sawada, 2002), ainsi que dans les régions frontales et temporales (Parnetti et al., 1997). De même, une étude effectuée par Hattori et al. (Hattori, Abe, Sakoda, & Sawada, 2002), rapporte que le spectre glutamate/glutamine est diminué dans la matière grise de la région cingulaire postérieure chez des individus avec MA.

Plus récemment, certaines recherches utilisant la MRS ont étudié des groupes d'individus avec MCI. En accord avec les résultats obtenus chez les patients atteints de MA, la plupart des études rapporte une diminution des ratios de NAA/Cr chez le groupe MCI et ce, dans la plupart des régions examinées (Ackl et al., 2005; Chantal, Braun, Bouchard, Labelle, & Boulanger, 2004; Kantarci, Smith et al., 2002; Metastasio et al., 2005). Aussi, il semble que les ratios de mI/Cr tendent à être plus élevés dans ces deux groupes comparativement aux individus âgés sans trouble cognitif (Catani et al., 2001; Kantarci, Smith et al., 2002), mais ces résultats ne sont pas unanimes (Ackl et al., 2005;

Chantal, Braun, Bouchard, Labelle, & Boulanger, 2004; Metastasio et al., 2005). Bien qu'il est intéressant de constater que des changements métaboliques précoces similaires à ceux observés dans la MA sont présents chez des individus avec MCI, il est encore plus important d'explorer le profil métabolique des individus ayant, de fait, évolué vers une démence. Toutefois, très peu d'études ont rapporté un tel suivi longitudinal. Une seconde limite inhérente aux études publiées à ce jour réside dans le type d'appareil utilisé. En effet, le recours à un appareil de 1.5 Tesla, limite les métabolites mesurables. De plus, la seule étude ayant eu recours à un appareil de 3 Tesla n'a exploré que la région cingulaire postérieure. Par conséquent, aucune étude visant à comparer les profils métaboliques d'individus normaux et MCI au sein de régions temporales, préfrontales et cingulaires postérieures en utilisant un champ magnétique de 3 Tesla, n'a été réalisée. De plus, aucune étude n'a permis d'identifier les indices MRS permettant d'identifier avec certitude les individus avec MCI qui évolueront vers la démence.

Ce travail a pour but de réaliser les phases préliminaires d'une étude visant à contribuer à l'identification de marqueurs biologiques susceptibles de constituer un indice précoce d'une évolution vers une démence de type Alzheimer. Les changements neurochimiques sont explorés en MRS de 3T dans les régions hippocampiques bilatérales, préfrontale gauche et cingulaire postérieure gauche chez des individus avec MCI. Il est attendu qu'environ 15 à 20% des individus avec MCI (1 à 2 participants) présentent des profils spectroscopiques particuliers (pour un ou plusieurs métabolites) en raison de l'incidence habituelle dans ce groupe à évoluer vers une démence. En accord avec la littérature, il est attendu que les changements se traduisent par une diminution du ratio Glx/Cr, une

diminution des ratios NAA/Cr et NAA/mI de même qu'une augmentation des ratios mI/Cr et Cho/Cr dans l'une ou l'autre des régions d'intérêt.

Méthodologie

Devis expérimental et participants Cette étude a eu recours à un devis de type étude de cas multiples (Baron, Seron, & Jeannerod, 1998). Pour ce faire, elle a nécessité la participation de 8 individus (5 femmes et 3 hommes) présentant un MCI selon les critères de Petersen (Petersen, Doody et al., 2001; Petersen, Stevens et al., 2001) et de 8 individus âgés normaux (6 femmes et 2 hommes) ne présentant aucune atteinte cognitive. Les participants MCI et âgés normaux (AN) ne diffèrent pas quant à leur âge (68,9/67,3) ni à leur niveau de scolarité (13,1/12,7).

SUJETS	GENRE	MOYENNE D'ÂGE (ANNÉES)	MOYENNE SCOLARITÉ (ANNÉES)
MCI	5 FEMMES	68,88 ANS	13,13 ANS
	3 HOMMES	(58 - 78)	(8 - 22)
CONTRÔLES ÂGÉS	6 FEMMES	67,29 ANS	12,71 ANS
	2 HOMMES	(60 - 74)	(9 - 18)

Tableau 1 : Description des sujets

Le recrutement des participants MCI s'est fait par le biais d'une étude en cours (S.Belleville). Tous les participants MCI ont été soumis à un examen neurologique et neurodadiologique (e.g. : CT scan, analyses sanguines). Les participants ont complété l'échelle Hachinsky pour évaluer les risques de maladie vasculaire, le questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire, le Mini-Mental State Examination (MMSE), la Mattis dementia rating scale (MDRS), la Geriatric Depression scale (GDS) et la Disability Assessment for Dementia (DAD) mesurant leur autonomie fonctionnelle. La batterie neuropsychologique administrée aux participants au moment de l'examen ou au plus 6 mois

avant l'examen, a permis d'évaluer la mémoire (tâche de reconnaissance Buschke; tâches de rappel immédiat et différé BEM-144; rappel de la figure de Rey), le langage (Boston naming test), les fonctions exécutives (Stroop-Victoria; sous-échelle substitution WAIS-R), la perception (tâche d'orientation de lignes de Benton) et les habiletés visuo-spatiales (copie de la figure de Rey). L'identification des individus MCI a été réalisée selon les critères de Petersen (Petersen, Doody et al., 2001; Petersen, Stevens et al., 2001). Dans tous les cas, les participants ont exprimé une plainte cognitive, corroborée si possible avec un membre de l'entourage immédiat. Ils présentaient tous une performance inférieure d'au moins 1,5 écart-type à la moyenne à au moins un test neuropsychologique. Aucun des participants MCI ne présentait des performances répondant aux critères diagnostiques d'une démence au MMSE et au MDRS. Leurs déficits cognitifs n'avaient pas d'impact significatif sur leur fonctionnement au quotidien et leur autonomie. Enfin, chacun des participants fait l'objet d'un suivi longitudinal annuel.

Les participants du groupe contrôle sont des personnes ayant donné leur nom pour participer à des recherches ou encore des gens ayant participé à un projet par le passé et qui ont indiqué leur volonté de renouveler l'expérience en signant une section du formulaire de consentement prévu à cette fin. Pour s'assurer de l'intégrité de leur fonctionnement cognitif, chacun des participants recrutés est invité à passer quelques tests neuropsychologiques. La batterie abrégée est la même que celle employée pour le groupe MCI, à l'exception des tests suivants qui n'en font pas partie : tâche de reconnaissance de Buschke, tâche de dénomination de Boston, tâche de jugement d'orientation de lignes de Benton et la DAD. Un résultat de 1,5 écart-type sous la normale à un ou plusieurs tests constitue un critère d'exclusion.

Déroulement de l'expérience Après avoir complété le questionnaire d'éligibilité à une étude en IRM, tous les participants ont été soumis à un examen MRS d'une heure au cours duquel le participant a été invité à se détendre et à ne pas bouger.

Mesures spectroscopiques recueillies Tous les examens sont effectués à l'aide d'un appareil Siemens Trio 3T avec option de spectroscopie multinucléaire et d'une antenne standard de type CP *headcoil*. Des images anatomiques de coupes axiales, coronales et sagittales sont obtenues au moyen d'une séquence en écho de spin rapide T2 et servent à localiser les régions d'intérêt (ROI).

- La ROI-1 se situe dans les lobes temporaux inférieurs, plus précisément au niveau des hippocampes gauches et droits (1 X 1 X 1 cm³). Voir figure 1.

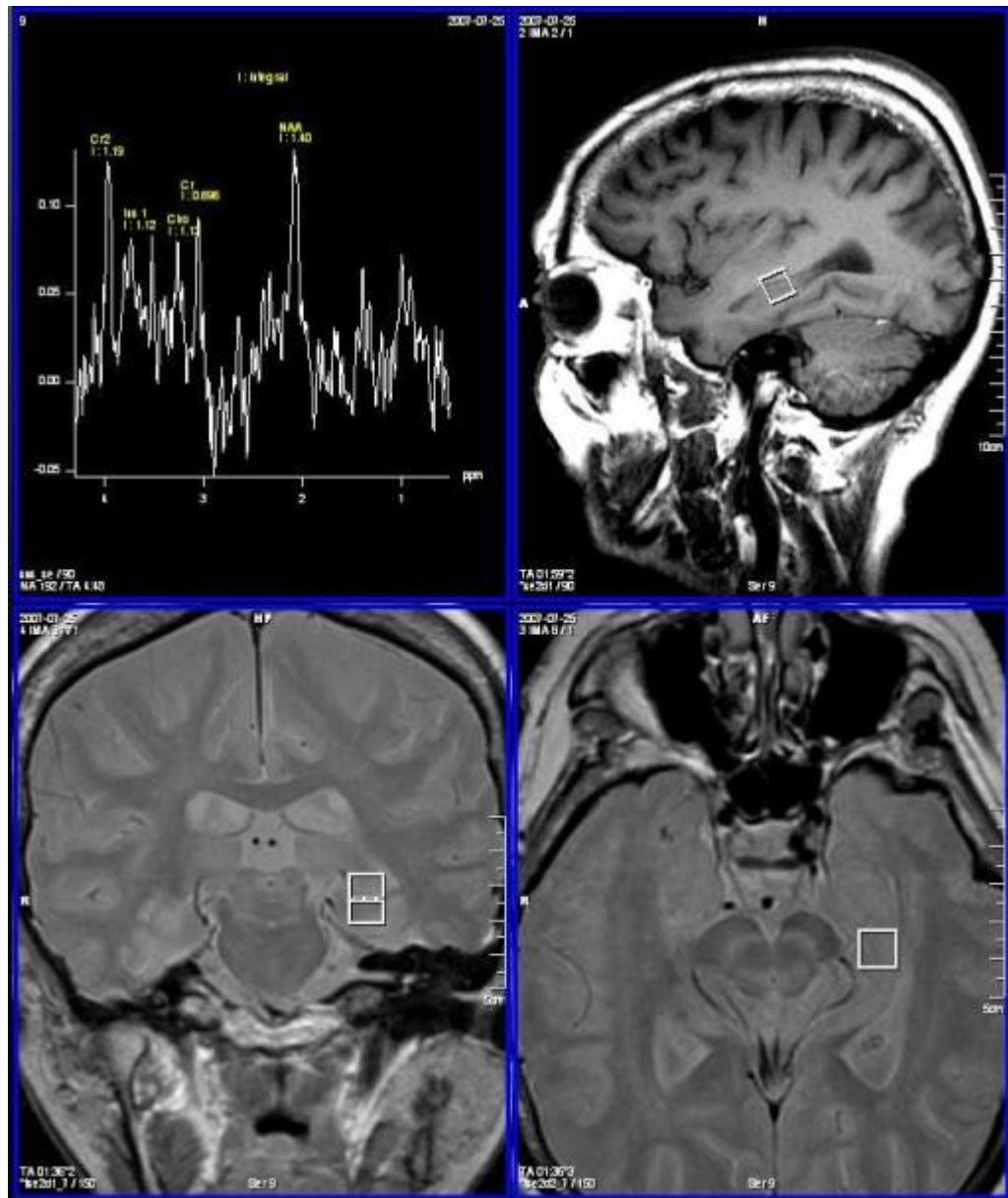


Figure 1 : Position du ROI temporel gauche en coupe sagittale, coronale et horizontale.

- La ROI-2 se situe dans le cortex préfrontal gauche (16 X 16 X 16 cm³). Voir figure 2.

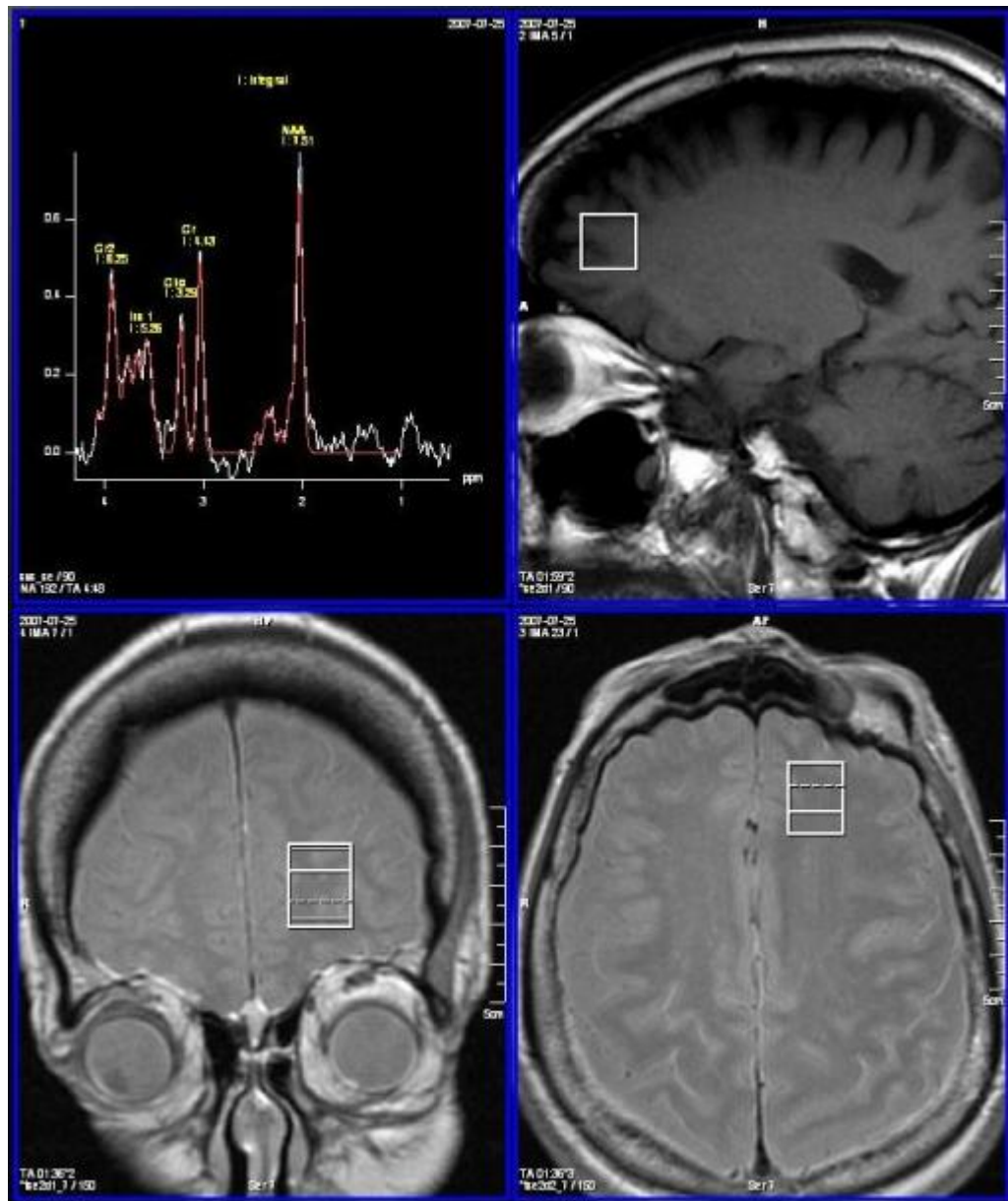


Figure 2 : Position du ROI frontal gauche en coupe sagittale, coronale et horizontale.

- La ROI-3 se situe au niveau de la région cingulaire postérieure gauche (20 X 20 X 20 cm³). Voir figure 3.

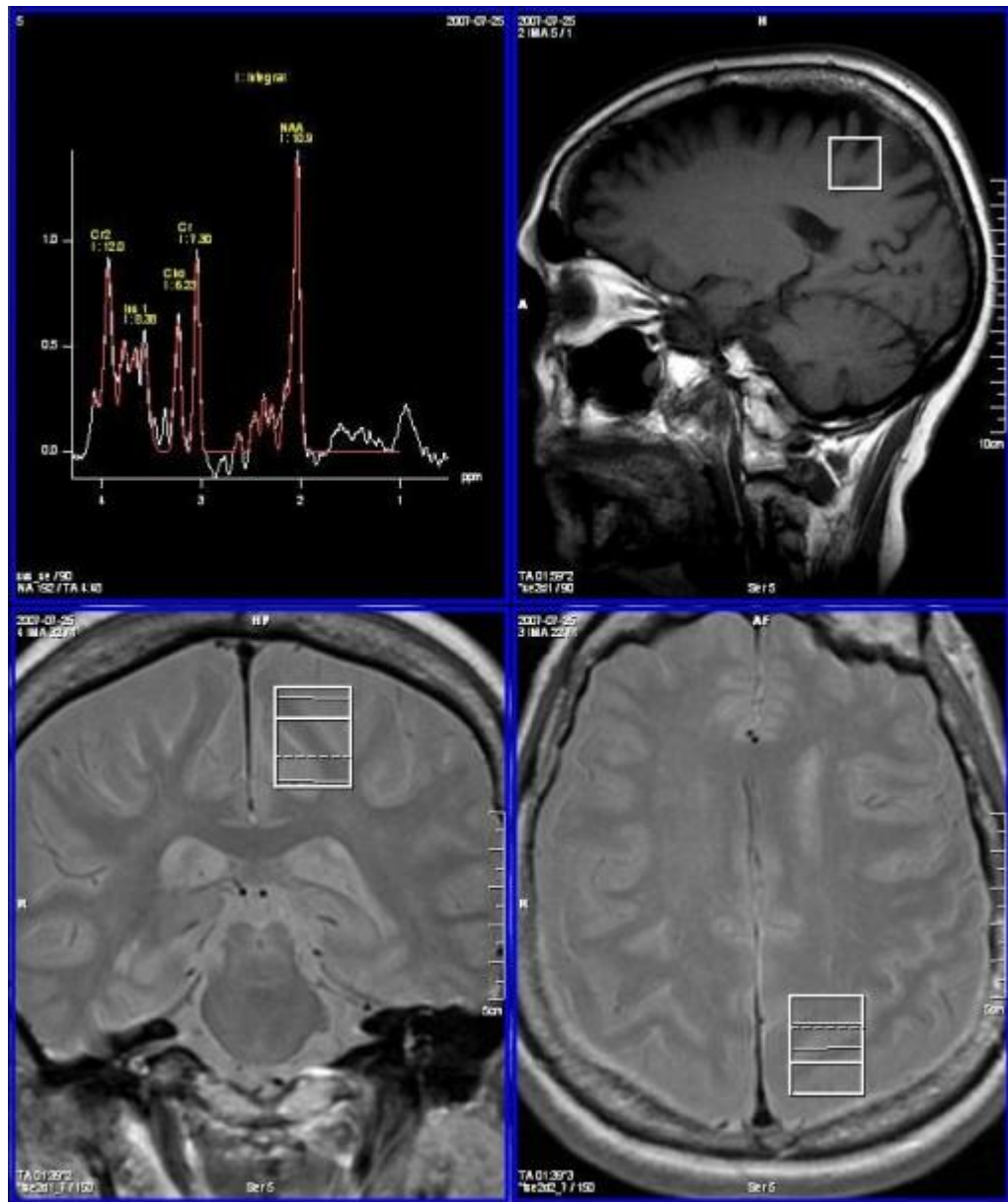


Figure 3 : Position du ROI de la région cingulaire postérieure gauche en coupe sagittale, coronale et horizontale.

Les paramètres d'acquisition sont les suivants : TR, 1500ms; TE, 30ms; nombre d'acquisitions, 192; largeur de bande spectrale, 1200; nombre de points, 1024; temps total d'acquisition par région, 4,54 minutes. Chaque séquence d'acquisition spectroscopique est effectuée avec une suppression du signal d'eau et est suivie d'une séquence sans

suppression du signal d'eau. L'examen entier est d'une durée de 60 minutes. L'activité métabolique est mesurée pour les métabolites suivants : (N-acétylaspartate (NAA), myo-inositol (mI), choline (Cho), créatinine (Cr) et le complexe glutamine/glutamate Glx)). La concentration des métabolites est estimée par mesure quantitative des spectres obtenus à l'aide du logiciel LC model (Provencher, 1993)

Résultats

Mesures spectroscopiques

En dépit de plusieurs tentatives et ajustements, l'acquisition des spectres au niveau des hippocampes s'est révélée brouillée par le fait que cette région génère beaucoup d'artefacts. Par conséquent, seules les données recueillies pour les régions préfrontale et cingulaire postérieure gauches sont donc rapportées.

La normalité de la distribution des données est évaluée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. L'ensemble des données pour chacun des métabolites et chacune des régions se distribue normalement, à l'exception des données NAA/mI de la région préfrontale ($p < 0.01$). Pour cette raison, ces données seront rapportées mais elles ne seront pas prises en considération dans l'analyse des résultats et la discussion.

Pour mesurer l'écart à la moyenne de chacun des participants, la moyenne et l'écart-type des deux groupes ont été calculés pour l'ensemble des données.

	MCI	CONTRÔLES ÂGÉS	MCI ET CONTRÔLES ÂGÉS
PRÉFRONTAL	NAA/MI ET : 0,362	1,966 ET : 0,218	2,016 ET : 0,293
	NAA/CR ET : 0,123	1,342 ET : 0,135	1,382 ET : 0,131
	CHO/CR ET : 0,048	0,282 ET : 0,042	0,285 ET : 0,044
	MI/CR ET : 0,105	0,686 ET : 0,066	0,694 ET : 0,085
	GLU/CR ET : 0,441	1,658 ET : 0,301	1,697 ET : 0,367
CINGULAIRE POSTÉRIEUR	NAA/MI ET : 0,316	2,258 ET : 0,302	2,280 ET : 0,299
	NAA/CR ET : 0,126	1,480 ET : 0,152	1,521 ET : 0,139
	CHO/CR ET : 0,029	0,247 ET : 0,031	0,260 ET : 0,032
	MI/CR ET : 0,108	0,664 ET : 0,068	0,675 ET : 0,088
	GLU/CR ET : 0,191	1,470 ET : 0,169	1,516 ET : 0,180

Tableau 2 : Moyenne et écart-type des ratios métaboliques pour chacun des groupes

Les valeurs présentant une différence de 1.0, 1.5 ou 2 écart-type à la moyenne sont considérées comme représentant un ratio métabolique distinctif (i.e. un ratio se distinguant suffisamment de la moyenne pour être rapporté), de différence légère (1.0 E-T), modérée (1.5 E-T) ou importante (2 E-T ou plus). selon le nombre d'écart-type à la moyenne.

Le tableau 3 présente la fréquence des ratios métaboliques distinctifs de différence légère, modérée ou importante pour chacun des groupes et chacune des régions.

		NAA/MI	NAA/CR	CHO/CR	MI/CR	GLX/CR	TOTAL RATIOS MÉTABOLIQUES DISTINCTIFS
MCI	PRÉFRONTAL	1.0 = 0	1.0 = 2	1.0 = 1	1.0 = 0	1.0 = 1	10
		1.5 = 0	1.5 = 0	1.5 = 1	1.5 = 1	1.5 = 2	
		2.0 = 1	2.0 = 0	2.0 = 0	2.0 = 1	2.0 = 0	
MCI	CINGULAIRE POSTÉRIEUR	1.0 = 1	1.0 = 2	1.0 = 2	1.0 = 1	1.0 = 2	13
		1.5 = 1	1.5 = 0	1.5 = 1	1.5 = 1	1.5 = 0	
		2.0 = 0	2.0 = 0	2.0 = 0	2.0 = 1	2.0 = 1	
TOTAL RATIOS MÉTABOLIQUES DISTINCTIFS		3	4	5	5	6	23
CONTRÔLES	PRÉFRONTAL	1.0 = 2	1.0 = 1	1.0 = 1	1.0 = 1	1.0 = 2	7
		1.5 = 0	1.5 = 0	1.5 = 0	1.5 = 0	1.5 = 0	
		2.0 = 0	2.0 = 0	2.0 = 0	2.0 = 0	2.0 = 0	
CONTRÔLES	CINGULAIRE POSTÉRIEUR	1.0 = 1	1.0 = 0	1.0 = 1	1.0 = 0	1.0 = 1	5
		1.5 = 0	1.5 = 0	1.5 = 0	1.5 = 0	1.5 = 1	
		2.0 = 0	2.0 = 0	2.0 = 0	2.0 = 0	2.0 = 1	
TOTAL RATIOS MÉTABOLIQUES DISTINCTIFS		3	1	2	1	5	12

Tableau 3 : Fréquence des ratios métaboliques significatifs en fonction du niveau, du métabolite et de la région d'intérêt pour chacun des groupes

Les tableaux 4 et 5 résument ces observations par le rang occupé par chacun des participants en fonction de son ratio métabolique, allant du plus petit au plus grand.

RANG	PRÉFRONTAL GAUCHE				
	NAA/MI	NAA/CR	CHO/CR	MI/CR	GLX/CR
1	C 07	C 05	MCI 01	MCI 02	MCI 01
2	MCI 03	MCI 01	MCI 06	C 08	C 02
3	MCI 08	C 07	C 01	MCI 01	C 05
4	C 01	C 01	C 02	C 05	MCI 04
5	MCI 04	MCI 04	C 07	MCI 07	C 01
6	C 05	C 04	C 04	C 04	MCI 02
7	C 02	C 08	C 08	MCI 06	C 04
8	MCI 01	C 02	MCI 04	C 03	MCI 06
9	C 04	MCI 08	MCI 02	C 01	C 08
10	C 06	MCI 07	MCI 05	C 02	C 07
11	MCI 05	C 03	C 05	C 07	MCI 07
12	C 03	MCI 06	C 06	MCI 04	C 03
13	MCI 06	MCI 05	MCI 07	MCI 05	MCI 05
14	MCI 07	MCI 02	MCI 08	MCI 08	MCI 03
15	C 08	MCI 03	MCI 03	C 06	C 06
16	MCI 02	C 06	C 03	MCI 03	MCI 08

Tableau 4 : Classement par rang pour chaque métabolite et pour tous les sujets en région préfrontale gauche

RANG	CINGULAIRE POSTÉRIEUR GAUCHE				
	NAA/MI	NAA/CR	CHO/CR	MI/CR	GLX/CR
1	MCI 03	C 05	C 05	MCI 05	C 05
2	C 05	C 08	C 02	C 03	C 02
3	C 08	MCI 01	C 04	C 05	MCI 01
4	C 04	MCI 04	MCI 06	MCI 02	MCI 04
5	C 01	MCI 02	C 07	MCI 04	C 03
6	MCI 06	C 04	C 01	C 06	C 08
7	MCI 08	C 07	MCI 07	MCI 01	MCI 02
8	MCI 01	MCI 05	MCI 04	MCI 07	C 04
9	C 07	C 03	MCI 05	C 02	MCI 06
10	MCI 04	MCI 03	C 08	C 08	MCI 07
11	MCI 02	C 01	C 06	C 07	MCI 05
12	C 02	C 06	MCI 08	C 01	C 06
13	C 06	C 02	C 03	C 04	C 07
14	MCI 07	MCI 08	MCI 02	MCI 08	C 01
15	C 03	MCI 07	MCI 01	MCI 06	MCI 03
16	MCI 05	MCI 06	MCI 03	MCI 03	MCI 08

Tableau 5 : Classement par rang pour chaque métabolite et pour tous les sujets en région cingulaire postérieure gauche

L'analyse des tableaux 4 et 5 montre que les participants des deux groupes ne se différencient pas sur la base de la distribution des données par rang, pour aucun des métabolites et pour aucune des deux régions d'intérêt. Le classement par rang permet cependant de mettre en évidence la tendance de certains individus à se retrouver dans les premiers ou les derniers rangs pour un ou plusieurs ratios métaboliques. C'est le cas pour le participant MCI 03, dont les ratios métaboliques se retrouvent fréquemment au premier, deuxième, quinzième ou seizième rang.

Déclin cognitif

Dans le but d'évaluer non seulement le profil métabolique mais aussi les changements cognitifs des individus MCI, une mesure du déclin cognitif a été calculée pour chacun des individus MCI. Pour ce faire, quatre tests neuropsychologiques ont été pris en considération, soit la Mattis Dementia Rating Scale, le Stroop-Victoria, la Buschke ainsi que la sous-échelle substitution du WAIS-R. Une différence de plus d'un écart-type entre l'évaluation cognitive faite au temps 1 (moment du scan) et au temps 2 (un an plus tard) à plus d'une mesure, est considérée significative et permet le classement des participants ayant décliné par rapport à ceux qui sont demeurés stables (Belleville, Chertkow, & Gauthier, 2007). Le critère de 1.0 ET est employé puisqu'il reflète un déclin beaucoup plus important que le déclin cognitif annuel de la population âgée qui se situe entre 0.02 et 0.08 ET (Bennett et al., 2002). Les résultats obtenus sont présentés au tableau 6.

Sur les huit individus MCI recrutés pour l'étude, sept ont fait l'objet d'un suivi. Sur ces sept participants, quatre sont considérés comme présentant un déclin significatif sur les bases des critères ci-haut mentionnés. Chacun de ces quatre participants présente des ratios métaboliques significatifs de niveau 1, 1,5 ou 2 à au moins une mesure. Parmi les participants n'ayant pas décliné, deux présentent certaines données spectroscopiques atypiques. On observe chez le premier une diminution de Glu/Cr pour les deux régions ainsi qu'une augmentation de Cho/Cr au niveau cingulaire postérieur. Le deuxième présente une augmentation de Naa/mI au niveau préfrontal ainsi qu'une augmentation de Cho/Cr du cingulaire postérieur.

Une dernière ré-exploration de ces données (tableau 6) permet de résumer, pour chacun des participants MCI, les mesures observées de ratios de métabolites distinctifs, le niveau de

chacun de ces ratios, ainsi que le sens observé et attendu de ces observations en fonction des écarts normalement attendus dans la MA. En effet, rappelons que les changements observés, s'ils sont en accord avec la littérature, devraient se traduire par une diminution du ratio Glx/Cr, une diminution des ratios NAA/Cr et NAA/mI de même qu'une augmentation des ratios mI/Cr et Cho/Cr dans l'une ou l'autre des régions d'intérêt.

	RÉGION	RATIO SIGNIFICATIF	ÉCART- TYPE	SENS OBSERVÉ	SENS ATTENDU	RANG	DÉCLIN
MCI 01	PF	CHO/CR: 0.207	1.5	-	+	1	NON
		GLX/CR: 1.020	1.5	-	-	1	
	CP	CHO/CR: 0.303	1.0	+	+	15	
		GLX/CR: 1.291	1.0	-	-	3	
MCI 02	PF	NAA/MI : 2.846	2	+	-	16	NON
		NAA/CR : 1.534	1	+	-	14	
		MI/CR : 0.539	1.5	-	+	1	
	CP	CHO/CR : 0.297	1	+	+	14	
MCI 03	PF	NAA/CR : 1.541	1	+	-	15	OUI
		CHO/CR : 0.348	1	+	+	15	
		MI/CR : 0.890	2	+	+	16	
		GLX/CR: 2.141	1	+	-	14	
	CP	NAA/MI : 1.840	1	-	-	1	
		CHO/CR : 0.310	1.5	+	+	16	
		MI/CR : 0.858	2	+	+	16	
		GLX/CR: 1.719	1	+	-	15	
MCI 04						NON	
MCI 05	CP	NAA/MI : 2.871	1.5	+	-	16	OUI
		MI/CR : 0.548	1	-	+	1	
MCI 06	CP	NAA/CR : 1.725	1	+	-	16	-
		MI/CR : 0.809	1.5	+	+	15	
MCI 07	CP	NAA/CR : 1.695	1	+	-	15	OUI
MCI 08	PF	GLX/CR : 2.413	1.5	+	-	16	OUI
	CP	GLX/CR : 1.894	2	+	-	16	

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des données des sujets MCI

Sur les huit participants MCI évalués dans cette étude, sept présentent des ratios distinctifs de différence légère, modérée ou importante pour l'un ou l'autre des métabolites. Pour six d'entre-eux, des ratios distinctifs sont présents à plus d'une mesure. Sur tous les ratios métaboliques distinctifs rapportés chez le groupe MCI, seulement 10 sur 23 vont dans le sens du profil spectroscopique attendu dans la MA. Le participant MCI 03 est celui pour lequel on rapporte le plus grand nombre de ratios métaboliques distinctifs.

Suivi longitudinal et évolution vers la MA

À l'issue de cette recherche, un seul participant (MCI 08) a évolué vers la MA, tandis qu'un participant (MCI 02) est maintenant considéré comme MCI vasculaire, basé sur la présence d'un grand nombre d'hyperdensités de la matière blanche en neuroimagerie structurale.

En explorant *a posteriori* les données spectroscopiques du participant MCI 08, on remarque qu'il se distingue des autres par des ratios de Glx/Cr plus élevés que le reste du groupe et ce, tant au niveau de la région préfrontale (différence modérée) que de la région cingulaire postérieure (différence importante). Bien qu'il n'ait pas évolué vers la MA, le participant MCI 03 présente lui aussi des taux plus élevés de Glx/Cr au niveau des deux régions d'intérêt. Il présente aussi d'autres ratios métaboliques distinctifs allant dans le sens attendu du profil spectroscopique associé à la MA de même qu'un déclin cognitif objectivable.

En ce qui concerne le participant MCI 02, même si l'ensemble de cette étude ne porte pas sur la démence vasculaire, il est possible de constater que les ratios métaboliques distinctifs rapportés allaient dans le sens contraire du profil attendu dans la MA et que ce participant ne présente pas de déclin cognitif objectivable.

Discussion

L'objectif de cette étude préliminaire était d'explorer la possible contribution de marqueurs neurobiologiques de type MRS pouvant aider à la détection précoce des individus avec MCI qui évolueront vers la MA.

L'observation de l'analyse par rang permet de constater une répartition relativement homogène des valeurs à travers les deux groupes. D'abord, il se pourrait que le chevauchement entre les données des deux groupes s'explique par une variabilité inter-participants plus grande à haut champ magnétique (Kantarci et al., 2003). L'explication la plus plausible réside toutefois dans la définition même du MCI. En effet, l'ensemble des individus répondant aux critères du MCI, bien que plus à risque que le reste de la population âgée de développer une démence, regroupe aussi des individus qui n'évolueront jamais vers une MA. Il est donc possible, et même probable, que certains des participants MCI recrutés dans cette étude présentent des résultats similaires à ceux du groupe contrôle. De même, les individus contrôles recrutés pour cette étude le sont principalement par le biais d'annonces diffusées dans différents milieux. Les participants sont tous volontaires sur la base d'un intérêt à l'avancement des connaissances mais certains y voient aussi l'occasion de vérifier leur propre fonctionnement cognitif. Qui plus est, il arrive que quelques individus soient particulièrement intéressés à participer aux études sur la démence puisqu'un parent en souffrait. Bien qu'il s'agisse d'un facteur de risque important, le fait d'avoir un parent ayant souffert de la MA ne constitue pas, à lui seul un critère suffisant pour exclure un participant de la recherche. Il est donc primordial de se rappeler que certains participants contrôles, malgré un bilan cognitif normal, puissent être eux-mêmes à risque de développer une MA.

Un deuxième fait retient également l'attention. On remarque en effet une légère supériorité dans la fréquence des ratios métaboliques distinctifs chez le groupe MCI en comparaison avec le groupe contrôle. Compte tenu du profil cognitif des participants MCI, cette différence est en accord avec l'hypothèse de départ qui postule que des changements seront observables chez les individus MCI plus à risque d'évoluer vers la MA. Malgré tout, on aurait pu s'attendre à ce que la différence, en ce qui concerne la fréquence des ratios distinctifs chez le groupe MCI par rapport au groupe contrôle, soit beaucoup plus importante. Deux facteurs sont à prendre en considération dans l'explication des ratios métaboliques distinctifs rapportés chez le groupe contrôle. D'abord, il importe de considérer le sens des observations (augmentation vs diminution) en fonction de ce qui est attendu comme variation du marqueur dans la MA. En effet, sur les douze ratios métaboliques distinctifs chez le groupe contrôle, cinq vont dans le sens inverse de ce qui est normalement attendu dans les cas de MA. Ces ratios métaboliques atypiques sont aussi observés chez le groupe MCI. Sur vingt-trois ratios métaboliques présentant des différences légères, modérées ou importantes, treize d'entre-eux vont dans le sens inverse de ce qui est attendu dans les cas de MA. En second lieu, le niveau des ratios métaboliques distinctifs, basé sur le nombre d'écart-type, permet aussi de constater que dix ratios sur douze rapportés dans le groupe contrôle ne sont que de différences légères (1.0 E-T) ce qui pourrait être considéré comme des données peu probantes. Bref, les ratios métaboliques observés chez le groupe contrôle sont plus ou moins saillants et doivent être interprétés avec parcimonie.

Le glutamate est le métabolite pour lequel on remarque la plus grande fréquence de ratios distinctifs. De même, ce métabolite est celui qui présente la plus grande variabilité,

plus spécifiquement en région préfrontale ($ET = 0,367$). Les ratios glutamatergiques présentant des différences importantes (2 E-T ou plus) sont toutefois ceux pour lesquels on observe une augmentation plutôt qu'une diminution du métabolite. À la lumière de ces résultats, il semble que le ratio Glx/Cr pourrait constituer un indice biologique intéressant. En effet, cette combinaison métabolique de glutamate/glutamine montre une augmentation chez le participant du groupe MCI ayant évolué vers MA. À ce jour, aucune étude ne semble démontrer spécifiquement une augmentation de Glx/Cr chez les individus MCI ayant évolué vers la MA et les données actuelles sur la MA rapportent plutôt une diminution de ce métabolite.

Une explication plausible de cette augmentation réside dans la nature des mécanismes excitotoxiques observés dans les processus neurodégénératifs. En effet, une activation excessive des récepteurs NMDA au glutamate conduit à une dépolarisation importante de la cellule qui provoque une entrée massive de calcium à l'intérieur de celle-ci. Lorsque la quantité de calcium à l'intérieur de la cellule est trop importante, il y a production de radicaux libres et activation de processus enzymatiques qui provoquent la mort neuronale (Lipton, 2004). Certaines molécules visant à bloquer les récepteurs NMDA ont d'ailleurs démontré une efficacité dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (Lipton, 2004).

Chez le participant MCI faisant partie de cette étude, on peut penser que les taux de Glx/Cr reflètent des taux de glutamate plus élevés et la mise en place de processus excitotoxiques. Toutefois, comment expliquer les études MRS démontrant de plus faibles ratios de Glx/Cr dans la MA? En réponse à cette interrogation, il semble qu'une élévation de glutamate extracellulaire ne soit pas absolument nécessaire dans le déploiement des processus excitotoxiques. Des taux de glutamate extracellulaires normaux peuvent ainsi

être observés même si des processus excitotoxiques sont en cours. Il suffit qu'au bout d'un moment, la réactivité du récepteur NMDA soit amplifiée, par une exposition préalable à des taux élevés de glutamate, pour que la cascade neurodégénérative ait lieu. Il est donc probable que l'augmentation des ratios de Glx/Cr observés chez le participant MCI ayant évolué vers la MA, précède la diminution subséquente de ce même métabolite lorsque les processus neuropathologiques de la maladie sont enclenchés. Cette observation atypique pourrait donc refléter le déroulement temporel normal d'un processus neurodégénératif.

Il se pourrait également que l'augmentation des ratios de Glx/Cr soit le reflet de mécanismes compensatoires, qu'ils soient adaptatifs ou non. De tels phénomènes ont déjà été observés suite à l'analyse neuropathologique de cerveaux d'individus avec MA. En effet, Guevarra et al. (2004) ont rapporté que le cerveau d'individus décédés de MA avait une masse synaptique (évaluée par synaptophysine) équivalente à celle de cerveaux normaux et ce, en dépit de la dépopulation neuronale. Les mêmes auteurs ont également montré la co-présence de dépôt amyloïde et d'activité synaptogénétique, exprimant une réactivité neurobiologique au processus neurodégénératif. Dans le même ordre d'idées, certaines recherches utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) suggèrent que la mise en place de processus compensatoires précéderait l'évolution de certains individus MCI vers la démence. En effet, en réponse à des tâches cognitives variées évaluant notamment l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives, certaines études ont mis en évidence, chez un groupe d'individus à risque de développer une démence, une activation plus importante des régions préfrontales médianes et dorsolatérales ainsi que des régions pariétales postérieures et médianes (Rosano et al., 2005; Wishart, Saykin, McAllister et al., 2006). De plus, il semble qu'une augmentation de l'activité

cérébrale de certaines régions chez des individus à risque se produit de façon précoce, bien avant que des changements cognitifs ou comportementaux soient observés (Mondadori et al., 2006; Wishart, Saykin, Rabin et al., 2006).

Les présents résultats préliminaires *in vivo* seraient compatibles avec cette idée; il se pourrait donc que les individus avec MCI en voie d'évoluer vers une MA démontrent une réactivité neurobiologique mesurable par une augmentation de certains neurométabolites en MRS. Si tel devait être le cas, une telle estimation en MRS chez des individus MCI pourrait éventuellement représenter un indice précoce supplémentaire d'identification de celles et ceux à fort risque d'évoluer instamment vers une MA. Considérant la possible implication de l'élévation des ratios de Glx/Cr comme indice d'évolution future vers la MA, il apparaît que le participant MCI 03, qui présente lui aussi des taux de glutamate plus élevés que la moyenne ainsi qu'un déclin cognitif significatif pourrait peut-être être plus à risque que les autres du groupe MCI à évoluer vers la MA. Un suivi longitudinal permettra de valider cette hypothèse.

Conclusion

En résumé, on peut penser qu'un individu avec MCI présentant un profil métabolique atypique sur une ou plusieurs mesures, surajouté à un déclin cognitif, est plus à risque d'évoluer vers une démence que les autres individus avec MCI. Bien qu'il soit impossible de prédire avec certitude la conversion vers la démence, on peut penser que l'accumulation de divers facteurs de risque, auxquels peut contribuer l'estimation en MRS, permettrait d'identifier les individus avec MCI les plus susceptibles d'évoluer vers une démence.

De la même manière, on peut penser que certains processus compensatoires peuvent expliquer, chez des individus avec MCI, le maintien d'une performance cognitive faible

mais stable dans le temps. Par conséquent, l'échec de ces mêmes mécanismes compensatoires peut être à l'origine du déclin et de l'exacerbation des symptômes.

Bien que cette étude ne permette pas d'identifier avec certitude les individus MCI qui évoluent vers une démence, il apparaît que la résonance magnétique spectroscopique offre des indices supplémentaires pour évaluer les risques de conversion chez cette population fragile. En effet, malgré les défis que pose le recours *in vivo* à la MRS pour estimer l'état neurométabolique dans certaines régions cérébrales, il semble bien que cette technique de neuroimagerie physiologique ait le potentiel de contribuer à l'identification précoce des individus avec MCI susceptibles d'évoluer rapidement vers une MA. Une telle identification, toutefois, semble reposer non seulement sur les impacts délétères du processus neurodégénératif, mais aussi sur la présence d'une réactivité neurobiologique potentiellement indicatrice de l'activité neurodégénérative comme telle.

Références

1. Rose SE, de Zubicaray GI, Wang D, Galloway GJ, Chalk JB, Eagle SC, Semple J, Doddrell DM: A ¹H MRS study of probable Alzheimer's disease and normal aging: implications for longitudinal monitoring of dementia progression. *Magn Reson Imaging* 1999; 17(2):291-9
2. Falini A, Bozzali M, Magnani G, Pero G, Gambini A, Benedetti B, Mossini R, Franceschi M, Comi G, Scotti G, Filippi M: A whole brain MR spectroscopy study from patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2005; 26(4):1159-63
3. Satlin A, Bodick N, Offen WW, Renshaw PF: Brain proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) in Alzheimer's disease: changes after treatment with xanomeline, an M1 selective cholinergic agonist. *Am J Psychiatry* 1997; 154(10):1459-61
4. Frederick B, Satlin A, Wald LL, Hennen J, Bodick N, Renshaw PF: Brain proton magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer disease: changes after treatment with xanomeline. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10(1):81-8
5. Francis PT: Glutamatergic systems in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18(Suppl 1):S15-21
6. Hattori N, Abe K, Sakoda S, Sawada T: Proton MR spectroscopic study at 3 Tesla on glutamate/glutamine in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2002; 13(1):183-6
7. Danysz W, Parsons CG: The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatic and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18(Suppl 1):S23-32

8. Ackl N, Ising M, Schreiber YA, Atiya M, Sonntag A, Auer DP: Hippocampal metabolic abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2005; 384(1-2):23-8
9. Herminghaus S, Frolich L, Gorriz C, Pilatus U, Dierks T, Wittsack HJ, Lanfermann H, Maurer K, Zanella FE: Brain metabolism in Alzheimer disease and vascular dementia assessed by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res* 2003; 123(3):183-90
10. Griffith HR, den Hollander JA, Stewart CC, Evanochko WT, Buchthal SD, Harrell LE, Zamrini EY, Brockington JC, Marson DC: Elevated brain scyllo-inositol concentrations in patients with Alzheimer's disease. *NMR Biomed* 2007
11. Parnetti L, Tarducci R, Presciutti O, Lowenthal DT, Pippi M, Palumbo B, Gobbi G, Pelliccioli GP, Senin U: Proton magnetic resonance spectroscopy can differentiate Alzheimer's disease from normal aging. *Mech Ageing Dev* 1997; 97(1):9-14
12. Chantal S, Braun CM, Bouchard RW, Labelle M, Boulanger Y: Similar 1H magnetic resonance spectroscopic metabolic pattern in the medial temporal lobes of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Brain Res* 2004; 1003(1-2):26-35
13. Kantarci K, Smith GE, Ivnik RJ, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Tangalos EG, Jack CR, Jr.: 1H magnetic resonance spectroscopy, cognitive function, and apolipoprotein E genotype in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8(7):934-42

14. Metastasio A, Rinaldi P, Tarducci R, Mariani E, Feliziani FT, Cherubini A, Pelliccioli GP, Gobbi G, Senin U, Mecocci P: Conversion of MCI to dementia: Role of proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurobiol Aging* 2005
15. Catani M, Cherubini A, Howard R, Tarducci R, Pelliccioli GP, Piccirilli M, Gobbi G, Senin U, Mecocci P: (1)H-MR spectroscopy differentiates mild cognitive impairment from normal brain aging. *Neuroreport* 2001; 12(11):2315-7
16. Baron J-C, Seron X, Jeannerod M: *Neuropsychologie humaine*. Liège, Mardaga, 1998
17. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B: Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58(12):1985-92
18. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST: Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56(9):1133-42
19. Provencher SW: Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 1993; 30(6):672-9
20. Belleville S, Chertkow H, Gauthier S: Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 2007; 21(4):458-69
21. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, Barnes LL, Fox JH, Bach J: Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002; 59(2):198-205

22. Kantarci K, Reynolds G, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Edland SD, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Jack CR, Jr.: Proton MR spectroscopy in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: comparison of 1.5 and 3 T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24(5):843-9
23. Lipton SA: Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *NeuroRx* 2004; 1(1):101-10
24. Guevara J, Dilhuydy H, Espinosa B, Delacourte A, Quirion R, Mena R, Joannette Y, Zenteno E, Robitaille Y: Coexistence of reactive plasticity and neurodegeneration in Alzheimer diseased brains. *Histol Histopathol* 2004; 19(4):1075-84
25. Rosano C, Aizenstein HJ, Cochran JL, Saxton JA, De Kosky ST, Newman AB, Kuller LH, Lopez OL, Carter CS: Event-related functional magnetic resonance imaging investigation of executive control in very old individuals with mild cognitive impairment. *Biol Psychiatry* 2005; 57(7):761-7
26. Wishart HA, Saykin AJ, McAllister TW, Rabin LA, McDonald BC, Flashman LA, Roth RM, Mamourian AC, Tsongalis GJ, Rhodes CH: Regional brain atrophy in cognitively intact adults with a single APOE epsilon4 allele. *Neurology* 2006; 67(7):1221-4
27. Mondadori CR, Buchmann A, Mustovic H, Schmidt CF, Boesiger P, Nitsch RM, Hock C, Streffer J, Henke K: Enhanced brain activity may precede the diagnosis of Alzheimer's disease by 30 years. *Brain* 2006; 129(Pt 11):2908-22
28. Wishart HA, Saykin AJ, Rabin LA, Santulli RB, Flashman LA, Guerin SJ, Mamourian AC, Belloni DR, Rhodes CH, McAllister TW: Increased brain

activation during working memory in cognitively intact adults with the APOE epsilon4 allele. *Am J Psychiatry* 2006; 163(9):1603-10

CHAPITRE 3

Discussion générale

L'objectif de ce mémoire était d'explorer la possible contribution de marqueurs neurobiologiques de type MRS pouvant aider à la détection précoce des individus avec MCI qui évolueront vers la MA.

3.1 Glutamate et excitotoxicité

Bien que l'échantillon restreint de la présente étude ne nous permet pas de tirer des conclusions statistiquement robustes, il est tout de même possible de postuler l'existence d'indices MRS pertinents à la détection précoce des individus MCI qui évolueront vers une MA.

À la lumière des résultats présentés, il semble que le ratio Glx/Cr puisse constituer l'un de ces indices intéressants. En effet, cette combinaison métabolique de glutamate/glutamine montre une augmentation chez le participant du groupe MCI ayant évolué vers la MA. À ce jour, aucune étude ne semble démontrer spécifiquement une augmentation de Glx/Cr chez les individus MCI ayant développé une MA et les données MRS actuelles sur la MA rapportent plutôt une diminution de ce métabolite.

Tel que mentionné précédemment, une explication plausible de cette augmentation réside dans la compréhension des mécanismes excitotoxiques observés dans les processus neurodégénératifs. En effet, une activation excessive des récepteurs NMDA au glutamate conduit à une dépolarisation importante de la cellule qui provoque une entrée massive de calcium à l'intérieur de celle-ci. Lorsque la quantité de calcium à l'intérieur de la cellule est trop importante, il y a production de radicaux libres et activation de processus enzymatiques qui provoquent la mort neuronale (Danysz & Parsons, 2003; Francis, 2003; Lipton, 2004). En plus d'une augmentation possible du glutamate extracellulaire pouvant causer cette sur-activation des récepteurs, il semble que la présence de β -amyloid

(responsable de la présence des plaques séniles dans le cerveau des individus avec MA), puisse augmenter la vulnérabilité des neurones glutamatergiques, ceux-ci réagissant plus fortement à la présence de glutamate. La présence de β -amoyloid serait donc directement en lien avec les changements glutamatergiques, ce qui appuie l'importance de ce métabolite dans le dépistage précoce des MCI (Lipton, 2004).

Pour contrer ces processus excitotoxiques, diverses molécules ont été testées. Or, bien que certaines d'entre elles soient efficaces pour empêcher la mort neuronale, elles bloquent par la même occasion la potentiation à long terme (LTP) un mécanisme sous-tendant la mémoire et l'apprentissage. Contrairement à ces molécules, un traitement à base de mémantine, un antagoniste non-compétitif des récepteurs NMDA s'est révélé efficace. Lors d'une étude animale dans laquelle une neurodégénérescence était induite chez le rat par injection de β -amyloid, il a été démontré que la mémantine a un effet neuroprotecteur sur les neurones CA1 de l'hippocampe (Miguel-Hidalgo, Alvarez, Cacabelos, & Quack, 2002). Ces résultats probants sont aussi observés chez l'humain. En effet, chez les patients recevant un traitement à base de mémantine, on rapporte un maintien de l'autonomie fonctionnelle, des mesures cognitives, du bien-être général et du comportement (Rive, Vercelletto, Damier, Cochran, & Francois, 2004; Tariot et al., 2004).

S'il se révèle, après validation auprès d'un plus grand échantillon, que les taux de Glx/Cr constituent un indice de choix pour la détection précoce des individus MCI évoluant vers une MA, l'existence de la mémantine comme intervention pharmacologique dans le traitement de la MA pourrait se révéler fort pertinent pour retarder l'évolution de la maladie chez des individus MCI présentant précocément des perturbations glutamatergiques. De

plus, la MRS pourrait constituer une méthode toute indiquée pour mesurer l'efficacité du traitement.

Chez le participant MCI faisant partie de cette étude et ayant évolué vers la MA, on peut penser que les taux de Glx/Cr plus élevés reflètent des taux de glutamate plus élevés et ainsi, la mise en place de processus excitotoxiques. Toutefois, comment expliquer les résultats des études MRS démontrant de plus faibles ratios de Glx/Cr dans la MA? En réponse à cette interrogation, il semble qu'une élévation de glutamate extracellulaire ne soit pas absolument nécessaire dans le déploiement des processus excitotoxiques. Des taux de glutamate extracellulaires normaux peuvent ainsi être observés même si des processus excitotoxiques sont en cours. Il suffit qu'au bout d'un moment, la réactivité du récepteur NMDA soit amplifiée, par une exposition préalable à des taux élevés de glutamate, pour que la cascade neurodégénérative ait lieu. Il est donc probable que l'augmentation des ratios de Glx/Cr chez le participant MCI ayant converti, précèdera la diminution subséquente de ce même métabolite lorsque les processus neuropathologiques de la maladie seront enclenchés et que cette observation atypique ne reflète que le déroulement normal d'un processus neurodégénératif.

3.2 Mécanismes compensatoires et plasticité neuronale

Les résultats rapportés dans le cadre de cette étude chez les individus MCI sont parfois contraires à ceux observés au cours de la MA. C'est le cas des ratios de Glx/Cr, NAA/Cr, ml/Cr et de Cho/Cr. Ces observations sont plutôt surprenantes, la plupart des études MRS montrant, chez les sujets MCI, des ratios métaboliques se situant entre ceux des individus contrôles et des patients atteints de MA. Se pourrait-il donc que ces ratios, allant dans le sens contraire des observations attendues, soient le reflet de mécanismes compensatoires se

produisant avant la dégénérescence? De prime abord, on peut penser que la compensation est synonyme d'un processus adaptatif et ainsi croire que les individus chez qui on met en évidence des mécanismes compensatoires, sont davantage protégés contre les effets du vieillissement ou de la neurodégénérescence. Certaines études appuient effectivement cette hypothèse et montrent que des phénomènes de plasticité existent chez les individus MCI et que l'absence d'une telle plasticité représente un risque supplémentaire d'évolution vers la démence (Calero & Navarro, 2004). Cependant, il est aussi probable que les mécanismes compensatoires ou les phénomènes de plasticité que l'on observe, ne soient pas toujours adaptatifs. En effet, il est possible qu'il existe une réactivité neuronale, traduisant une forme de compensation neurobiologique et/ou neurofonctionnelle, en lien avec une dégénérescence future. De tels phénomènes ont déjà été observés suite à l'analyse neuropathologique de cerveaux d'individus avec MA. En effet, Guevarra et al.(2004) ont rapporté que le cerveau d'individus décédés de MA avait une masse synaptique (évaluée par synaptophysine) équivalente à celle de cerveaux normaux et ce, en dépit de la dépopulation neuronale. Les mêmes auteurs ont également montré la co-présence de dépôt amyloïde et d'activité synaptogénétique, exprimant une réactivité neurobiologique au processus neurodégénératif. Ainsi, dans ce contexte, la neurodégénérescence doit être comprise non pas comme une perte progressive et continue, mais plutôt comme un processus dynamique pouvant engendrer des réactions neurochimiques s'apparentant à des phénomènes de plasticité.

Dans le même ordre d'idées, certaines recherches utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) suggèrent que la mise en place de processus compensatoires précéderait l'évolution de certains individus MCI vers la démence. En

effet, en réponse à des tâches cognitives variées évaluant notamment l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives, certaines études ont mis en évidence, chez un groupe d'individus à risque de développer une démence, une activation plus importante des régions préfrontales médianes et dorsolatérales ainsi que des régions pariétales postérieures et médianes (Rosano et al., 2005; Wishart, Saykin, Rabin et al., 2006). De plus, il semble qu'une augmentation de l'activité cérébrale de certaines régions chez des individus à risque se produit de façon précoce, bien avant que des changements cognitifs ou comportementaux soient observés (Mondadori et al., 2006; Wishart, Saykin, Rabin et al., 2006).

Les présents résultats préliminaires *in vivo* obtenus dans le cadre de cette étude seraient compatibles avec cette idée de mécanisme compensatoire; il se pourrait que les individus avec MCI en voie d'évoluer vers une MA démontrent une réactivité neurobiologique mesurable par une variation métabolique contraire à celle observée chez les patients avec MA et ce, même si des processus neurodégénératifs sont en cours. La poursuite de l'étude longitudinale en lien avec la présente expérience devrait nous permettre de savoir si la présence de mécanismes compensatoires constitue un facteur de protection, ou plutôt l'indice du développement futur d'une démence.

3.3 Apport de l'imagerie par résonance magnétique spectroscopique et considérations techniques

Bien que la technique d'imagerie par résonance magnétique spectroscopique constitue une méthode intéressante pour étudier le vieillissement normal et pathologique, certaines contraintes techniques en limitent l'utilisation.

D'abord, il n'existe aucune norme permettant de comparer les résultats d'une population cible à ceux de la population générale. Le recours à cette technique oblige donc le recours à un groupe contrôle pour pouvoir établir une mesure de comparaison.

Une seconde contrainte technique réside dans la nécessité de procéder à deux acquisitions par spectre, une première avec suppression de l'eau et une seconde sans cette suppression. Cette façon de faire n'est pas commune à tous les types d'appareil d'imagerie de résonance magnétique. L'acquisition de deux spectres par région permet l'analyse par comparaison subséquente, à l'aide du logiciel LC Model (Provencher, 1993). L'utilisation de ce logiciel est primordiale puisque celui-ci permet la quantification des spectres et l'obtention de ratios. Bien que le fait d'effectuer deux acquisitions par région ne soit pas compliqué en soi, cela augmente le temps requis pour la passation. On doit donc calculer ces acquisitions dans le temps de passation total.

Finalement, le plus important défi technique rencontré dans la présente étude, a trait aux acquisitions effectuées dans la région temporale inférieure. En effet, cette région est reconnue comme étant plus sensible aux artefacts, ce qui rend les acquisitions de cette région plus difficile (Gujar, Maheshwari, Bjorkman-Burtscher, & Sundgren, 2005). Ce problème se manifeste notamment par des spectres bruités et l'impossibilité de procéder à une analyse quantitative de ceux-ci. Dans le cadre de cette recherche, il avait été convenu dans le protocole expérimental d'effectuer une acquisition au niveau des hippocampes gauches et droits pour maximiser les chances d'obtenir un spectre de qualité dans l'une ou l'autre de ces régions. Malheureusement, seule une faible proportion de spectres a pu être recueillie, ce qui explique que les résultats de cette région d'intérêt sont manquants. Étant donné le rôle de l'hippocampe dans la MA, il aurait été pertinent d'obtenir des résultats

pour cette région. L'amélioration des techniques d'acquisition dans cette région pourra éventuellement permettre l'obtention de résultats satisfaisants.

3.4 Perspectives futures

Cette étude préliminaire visait une exploration neurochimique du cerveau des individus avec MCI à l'aide de la MRS. Les prochaines étapes de ce projet de recherche consisteront d'abord à augmenter significativement la taille échantillonnale pour permettre le recours à des analyses statistiques paramétriques et valider les observations faites dans le cadre de la présente recherche. De plus, il est probable qu'une augmentation de l'échantillon actuel devrait permettre d'identifier un plus grand nombre d'individus qui évolueront vers la MA et ainsi d'isoler plus facilement leur profil métabolique par rapport à celui des individus du groupe contrôle ou de ceux du groupe MCI qui n'évolueront pas vers la MA.

La pertinence de cette étude exploratoire réside aussi dans son caractère longitudinal. En effet, le suivi MRS et neuropsychologique de la cohorte de participants MCI recrutés devrait nous permettre d'étudier, a posteriori, les changements métaboliques et cognitifs du groupe. Une autre avenue de recherche consistera également à diversifier les régions d'intérêts étudiées par le biais de la MRS. Étonnement, il semble que malgré l'atteinte précoce de ces structures en début de MA, les changements métaboliques des régions pariétales et hippocampiques ne prédisent pas avec autant de fiabilité que les changements de la région occipitale, l'évolution vers la démence. (Modrego et al. 2005). Il serait donc intéressant d'ajouter cette région d'intérêt au protocole actuellement en cours.

CHAPITRE 4

Conclusion générale

Le but de ce mémoire était de contribuer à l'identification de marqueurs neurochimiques pouvant prédisposer des individus atteints de troubles cognitifs légers à développer une MA. L'utilisation de la technique MRS, bien qu'imparfaite, a permis de mettre en évidence certains indices neurométaboliques pouvant être utiles à la détection précoce. C'est le cas, entre autres, des ratios de Glx/Cr qui se sont avérés plus élevés chez l'individu du groupe MCI ayant converti vers la démence. Bien que ces résultats ne soient que préliminaires, on peut penser qu'un individu avec MCI présentant un profil métabolique atypique sur une ou plusieurs mesures, surajouté à un déclin cognitif, est plus à risque d'évoluer vers une démence que les autres individus avec MCI. Ainsi, bien qu'il soit impossible de prédire avec certitude la conversion vers la démence, on peut penser que l'accumulation de divers facteurs de risque, auxquels peut contribuer l'estimation en MRS, permettrait d'identifier les individus avec MCI les plus susceptibles d'évoluer vers une démence.

De la même manière, on peut penser que certains processus compensatoires, qu'ils soient adaptatifs ou non, peuvent expliquer le maintien d'une performance cognitive faible mais stable dans le temps. Par conséquent, l'échec de ces mêmes mécanismes compensatoires ou la non-adaptativité de ceux-ci peut être à l'origine du déclin et de l'exacerbation des symptômes.

Bien que cette étude ne permette pas d'identifier avec certitude les individus MCI qui évoluent vers une démence, il apparaît que la MRS offre des indices supplémentaires pour évaluer les risques de conversion chez cette population fragile. En effet, malgré les défis que pose le recours *in vivo* à la MRS pour estimer l'état neurométabolique dans certaines régions cérébrales, il apparaît que cette technique de neuroimagerie physiologique a le potentiel de contribuer à l'identification précoce des individus avec MCI susceptibles

d'évoluer rapidement vers une MA. Une telle identification, toutefois, semble reposer non seulement sur les impacts délétères du processus neurodégénératif, mais aussi sur la présence d'une réactivité neurobiologique potentiellement indicatrice de l'activité neurodégénérative comme telle.

RÉFÉRENCES

- Ackl, N., Ising, M., Schreiber, Y. A., Atiya, M., Sonntag, A., & Auer, D. P. (2005). Hippocampal metabolic abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, *384*(1-2), 23-28.
- Baron, J.-C., Seron, X., & Jeannerod, M. (1998). *Neuropsychologie humaine* (2e éd. ed.). Liège: Mardaga.
- Bell-McGinty, S., Lopez, O. L., Meltzer, C. C., Scanlon, J. M., Whyte, E. M., Dekosky, S. T., et al. (2005). Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, *62*(9), 1393-1397.
- Belleville, S., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2007). Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *21*(4), 458-469.
- Bennett, D. A., Wilson, R. S., Schneider, J. A., Evans, D. A., Beckett, L. A., Aggarwal, N. T., et al. (2002). Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*, *59*(2), 198-205.
- Bigler, E. D., Lowry, C. M., Anderson, C. V., Johnson, S. C., Terry, J., & Steed, M. (2000). Dementia, quantitative neuroimaging, and apolipoprotein E genotype. *AJNR Am J Neuroradiol*, *21*(10), 1857-1868.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging*, *17*(1), 85-100.
- Calero, M. D., & Navarro, E. (2004). Relationship between plasticity, mild cognitive impairment and cognitive decline. *Arch Clin Neuropsychol*, *19*(5), 653-660.
- Catani, M., Cherubini, A., Howard, R., Tarducci, R., Pelliccioli, G. P., Piccirilli, M., et al. (2001). (1)H-MR spectroscopy differentiates mild cognitive impairment from normal brain aging. *Neuroreport*, *12*(11), 2315-2317.

- Chantal, S., Braun, C. M., Bouchard, R. W., Labelle, M., & Boulangier, Y. (2004). Similar 1H magnetic resonance spectroscopic metabolic pattern in the medial temporal lobes of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Brain Res*, *1003*(1-2), 26-35.
- Chetelat, G., & Baron, J. C. (2003). Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*, *18*(2), 525-541.
- Danysz, W., & Parsons, C. G. (2003). The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence. *Int J Geriatr Psychiatry*, *18*(Suppl 1), S23-32.
- Estevez-Gonzalez, A., Garcia-Sanchez, C., Boltjes, A., Otermin, P., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., et al. (2004). Semantic knowledge of famous people in mild cognitive impairment and progression to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *17*(3), 188-195.
- Falini, A., Bozzali, M., Magnani, G., Pero, G., Gambini, A., Benedetti, B., et al. (2005). A whole brain MR spectroscopy study from patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage*, *26*(4), 1159-1163.
- Fellgiebel, A., Scheurich, A., Bartenstein, P., & Muller, M. J. (2007). FDG-PET and CSF phospho-tau for prediction of cognitive decline in mild cognitive impairment. *Psychiatry Res*, *155*(2), 167-171.
- Forsberg, A., Engler, H., Almkvist, O., Blomquist, G., Hagman, G., Wall, A., et al. (2007). PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*.
- Francis, P. T. (2003). Glutamatergic systems in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, *18*(Suppl 1), S15-21.

- Frederick, B., Satlin, A., Wald, L. L., Hennen, J., Bodick, N., & Renshaw, P. F. (2002). Brain proton magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer disease: changes after treatment with xanomeline. *Am J Geriatr Psychiatry, 10*(1), 81-88.
- Godbolt, A. K., Cipolotti, L., Anderson, V. M., Archer, H., Janssen, J. C., Price, S., et al. (2005). A decade of pre-diagnostic assessment in a case of familial Alzheimer's disease: tracking progression from asymptomatic to MCI and dementia. *Neurocase, 11*(1), 56-64.
- Griffith, H. R., den Hollander, J. A., Stewart, C. C., Evanochko, W. T., Buchthal, S. D., Harrell, L. E., et al. (2007). Elevated brain scyllo-inositol concentrations in patients with Alzheimer's disease. *NMR Biomed.*
- Guarch, J., Marcos, T., Salamero, M., & Blesa, R. (2004). Neuropsychological markers of dementia in patients with memory complaints. *Int J Geriatr Psychiatry, 19*(4), 352-358.
- Guelfi, J. D., & American Psychiatric Association. (1996). *DSM-IV : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (4e éd. / ed.). Paris: Masson.
- Guevara, J., Dilhuydy, H., Espinosa, B., Delacourte, A., Quirion, R., Mena, R., et al. (2004). Coexistence of reactive plasticity and neurodegeneration in Alzheimer diseased brains. *Histol Histopathol, 19*(4), 1075-1084.
- Gujar, S. K., Maheshwari, S., Bjorkman-Burtscher, I., & Sundgren, P. C. (2005). Magnetic resonance spectroscopy. *J Neuroophthalmol, 25*(3), 217-226.
- Hattori, N., Abe, K., Sakoda, S., & Sawada, T. (2002). Proton MR spectroscopic study at 3 Tesla on glutamate/glutamine in Alzheimer's disease. *Neuroreport, 13*(1), 183-186.
- Herminghaus, S., Frolich, L., Gorriz, C., Pilatus, U., Dierks, T., Wittsack, H. J., et al. (2003). Brain metabolism in Alzheimer disease and vascular dementia assessed by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res, 123*(3), 183-190.

- Hirata, Y., Matsuda, H., Nemoto, K., Ohnishi, T., Hirao, K., Yamashita, F., et al. (2005).
Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls.
Neurosci Lett, 382(3), 269-274.
- Hunt, A., Schonknecht, P., Henze, M., Seidl, U., Haberkorn, U., & Schroder, J. (2007).
Reduced cerebral glucose metabolism in patients at risk for Alzheimer's disease.
Psychiatry Res, 155(2), 147-154.
- Hux, M. J., O'Brien, B. J., Iskedjian, M., Goeree, R., Gagnon, M., & Gauthier, S. (1998).
Relation between severity of Alzheimer's disease and costs of caring. *Cmaj*, 159(5),
457-465.
- The incidence of dementia in Canada. The Canadian Study of Health and Aging Working
Group. (2000). *Neurology*, 55(1), 66-73.
- Johnson, N. A., Jahng, G. H., Weiner, M. W., Miller, B. L., Chui, H. C., Jagust, W. J., et al.
(2005). Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer disease and mild cognitive
impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: initial experience.
Radiology, 234(3), 851-859.
- Kantarci, K., Jack, C. R., Jr., Xu, Y. C., Campeau, N. G., O'Brien, P. C., Smith, G. E., et al.
(2000). Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's
disease: A 1H MRS study. *Neurology*, 55(2), 210-217.
- Kantarci, K., Reynolds, G., Petersen, R. C., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Edland, S. D., et
al. (2003). Proton MR spectroscopy in mild cognitive impairment and Alzheimer
disease: comparison of 1.5 and 3 T. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24(5), 843-849.
- Kantarci, K., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Petersen, R. C., Boeve, B. F., Knopman, D. S., et al.
(2002). 1H magnetic resonance spectroscopy, cognitive function, and
apolipoprotein E genotype in normal aging, mild cognitive impairment and
Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 8(7), 934-942.

- Kantarci, K., Xu, Y., Shiung, M. M., O'Brien, P. C., Cha, R. H., Smith, G. E., et al. (2002). Comparative diagnostic utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *14*(4), 198-207.
- Karas, G. B., Scheltens, P., Rombouts, S. A., Visser, P. J., van Schijndel, R. A., Fox, N. C., et al. (2004). Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*, *23*(2), 708-716.
- Kemppainen, N. M., Aalto, S., Wilson, I. A., Nagren, K., Helin, S., Bruck, A., et al. (2007). PET amyloid ligand [11C]PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology*, *68*(19), 1603-1606.
- Lipton, S. A. (2004). Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *NeuroRx*, *1*(1), 101-110.
- Luis, C. A., Barker, W. W., Loewenstein, D. A., Crum, T. A., Rogaevea, E., Kawarai, T., et al. (2004). Conversion to dementia among two groups with cognitive impairment. A preliminary report. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *18*(3-4), 307-313.
- Maruff, P., Collie, A., Darby, D., Weaver-Cargin, J., Masters, C., & Currie, J. (2004). Subtle memory decline over 12 months in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *18*(3-4), 342-348.
- Metastasio, A., Rinaldi, P., Tarducci, R., Mariani, E., Feliziani, F. T., Cherubini, A., et al. (2005). Conversion of MCI to dementia: Role of proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurobiol Aging*.
- Miguel-Hidalgo, J. J., Alvarez, X. A., Cacabelos, R., & Quack, G. (2002). Neuroprotection by memantine against neurodegeneration induced by beta-amyloid(1-40). *Brain Res*, *958*(1), 210-221.

- Modrego, P. J., Fayed, N., & Pina, M. A. (2005). Conversion from mild cognitive impairment to probable Alzheimer's disease predicted by brain magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry*, *162*(4), 667-675.
- Mondadori, C. R., Buchmann, A., Mustovic, H., Schmidt, C. F., Boesiger, P., Nitsch, R. M., et al. (2006). Enhanced brain activity may precede the diagnosis of Alzheimer's disease by 30 years. *Brain*, *129*(Pt 11), 2908-2922.
- Neugroschl, J., & Davis, K. L. (2002). Biological markers in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, *10*(6), 660-677.
- Nitsch, R. M., Rebeck, G. W., Deng, M., Richardson, U. I., Tennis, M., Schenk, D. B., et al. (1995). Cerebrospinal fluid levels of amyloid beta-protein in Alzheimer's disease: inverse correlation with severity of dementia and effect of apolipoprotein E genotype. *Ann Neurol*, *37*(4), 512-518.
- Ostbye, T., & Crosse, E. (1994). Net economic costs of dementia in Canada. *Cmaj*, *151*(10), 1457-1464.
- Parnetti, L., Tarducci, R., Presciutti, O., Lowenthal, D. T., Pippi, M., Palumbo, B., et al. (1997). Proton magnetic resonance spectroscopy can differentiate Alzheimer's disease from normal aging. *Mech Ageing Dev*, *97*(1), 9-14.
- Perneckzy, R., Hartmann, J., Grimmer, T., Drzezga, A., & Kurz, A. (2007). Cerebral metabolic correlates of the clinical dementia rating scale in mild cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, *20*(2), 84-88.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., et al. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, *58*(12), 1985-1992.
- Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., Tangalos, E. G., Cummings, J. L., & DeKosky, S. T. (2001). Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive

- impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56(9), 1133-1142.
- Provencher, S. W. (1993). Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med*, 30(6), 672-679.
- Rive, B., Vercelletto, M., Damier, F. D., Cochran, J., & Francois, C. (2004). Memantine enhances autonomy in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19(5), 458-464.
- Rosano, C., Aizenstein, H. J., Cochran, J. L., Saxton, J. A., De Kosky, S. T., Newman, A. B., et al. (2005). Event-related functional magnetic resonance imaging investigation of executive control in very old individuals with mild cognitive impairment. *Biol Psychiatry*, 57(7), 761-767.
- Rose, S. E., de Zubicaray, G. I., Wang, D., Galloway, G. J., Chalk, J. B., Eagle, S. C., et al. (1999). A ¹H MRS study of probable Alzheimer's disease and normal aging: implications for longitudinal monitoring of dementia progression. *Magn Reson Imaging*, 17(2), 291-299.
- Satlin, A., Bodick, N., Offen, W. W., & Renshaw, P. F. (1997). Brain proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) in Alzheimer's disease: changes after treatment with xanomeline, an M1 selective cholinergic agonist. *Am J Psychiatry*, 154(10), 1459-1461.
- Szentkuti, A., Guderian, S., Schiltz, K., Kaufmann, J., Munte, T. F., Heinze, H. J., et al. (2004). Quantitative MR analyses of the hippocampus: unspecific metabolic changes in aging. *J Neurol*, 251(11), 1345-1353.

- Tariot, P. N., Farlow, M. R., Grossberg, G. T., Graham, S. M., McDonald, S., & Gergel, I. (2004). Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *Jama*, *291*(3), 317-324.
- Tervo, S., Kivipelto, M., Hanninen, T., Vanhanen, M., Hallikainen, M., Mannermaa, A., et al. (2004). Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *17*(3), 196-203.
- Wishart, H. A., Saykin, A. J., McAllister, T. W., Rabin, L. A., McDonald, B. C., Flashman, L. A., et al. (2006). Regional brain atrophy in cognitively intact adults with a single APOE epsilon4 allele. *Neurology*, *67*(7), 1221-1224.
- Wishart, H. A., Saykin, A. J., Rabin, L. A., Santulli, R. B., Flashman, L. A., Guerin, S. J., et al. (2006). Increased brain activation during working memory in cognitively intact adults with the APOE epsilon4 allele. *Am J Psychiatry*, *163*(9), 1603-1610.

ANNEXE 1

Formulaire de consentement

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT À MA PARTICIPATION À UN PROJET DE RECHERCHE

(Résonance magnétique 3 teslas Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal)

TITRE DU PROJET DE RECHERCHE

Imagerie par résonance magnétique spectroscopique (MRS) et exploration neurochimique du cerveau de personnes âgées présentant ou non un léger trouble de la mémoire.

RESPONSABLE DU PROJET DE RECHERCHE

Valérie Drolet
Étudiante à la maîtrise en sciences neurologiques
Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal
4565, ch. Queen-Mary, Montréal, QC, Canada, H3W 1W5
Tel: (514) 340-3540 poste 4003

Yves Joannette Ph.D
Superviseur
Directeur de la recherche Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal
Professeur titulaire, Faculté de Médecine, Université de Montréal
4565, ch. Queen-Mary, Montréal, QC, Canada, H3W 1W5
Tél: (514) 340-3540 poste 4767
Fax: (514) 340-3530

ORGANISME SUBVENTIONNAIRE

Cette recherche constitue un projet pilote financé par les IRSC.

PRÉAMBULE

Nous vous demandons de participer à un projet de recherche en neuroimagerie. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet de recherche, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire de consentement vous explique le but de cette étude, les procédures, les avantages, les risques et inconvénients, de même que les personnes avec qui communiquer au besoin.

Le présent formulaire de consentement peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur et aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

QU'EST-CE QU'UNE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE?

L'examen par résonance magnétique est une technique médicale non-invasive qui donne des images de grande qualité du corps, du cerveau ainsi que de leur fonctionnement. Cette technique fait appel à une force naturelle présente autour de nous: le magnétisme. Ce champ magnétique intense est créé par un aimant.

La résonance magnétique permet également des examens de type spectroscopique. Dans ce cas, l'appareil permet de détecter toute variation de la concentration de certaines molécules chimiques du cerveau dans certaines régions données. L'obtention de spectres permet la quantification de ces molécules résonnant à des fréquences spécifiques.

PRÉSENTATION DU PROJET DE RECHERCHE ET DE SES OBJECTIFS

Dans le cadre du suivi de recherche effectué par le laboratoire du Dr Belleville dont vous faites l'objet, vous êtes invité à participer à un projet de recherche en neuroimagerie qui vise à identifier et à explorer les changements de la composition chimique du cerveau des personnes âgées qui présentent ou non des troubles légers de la mémoire.

Le but de cette recherche est de mieux comprendre les mécanismes chimiques qui sous-tendent la mémoire ainsi que certaines fonctions cognitives. Pour ce faire, des individus identifiés comme présentant ou non un léger trouble de la mémoire seront soumis à une imagerie par résonance magnétique de type spectroscopique.

Pour les besoins de cette étude, environ 20 participants seront recrutés.

NATURE ET DURÉE DE VOTRE PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE

Ce projet de recherche se déroulera à l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal.

Vous aurez au préalable passés certains tests servant à évaluer le langage, l'attention, les habiletés visuo-spatiales, la perception et la mémoire tels des tâches de dénomination, de rappel libre, de reconnaissance etc. Les résultats de ces tests détermineront votre admissibilité à ce projet de recherche.

Votre participation à ce projet de recherche consistera à 1) répondre à un questionnaire de dépistage pour évaluer si vous êtes aptes à subir un examen de résonance magnétique. 2) vous soumettre à une séance d'essai dans un simulateur d'appareil d'imagerie afin d'évaluer votre degré de confort dans ce milieu et 3) passer un examen d'imagerie par résonance magnétique spectroscopique tel que décrit ci-dessous.

Pour l'examen d'imagerie par résonance magnétique, vous serez allongé sur un matelas reposant sur un lit qui sera lentement glissé dans un grand tube. Le tube est ouvert aux deux extrémités, il est muni d'une excellente aération et est très bien éclairé. Un système d'interphone vous permettra de communiquer à tout moment avec le technicien au besoin. Pour votre confort, on vous demandera de porter soit un casque d'écoute, soit des bouchons protecteurs qui seront installés dans vos oreilles, et ce, afin de diminuer les bruits importants qui sont émis par l'appareil. Pendant que l'appareil fonctionne, il sera important que vous demeuriez immobile. Pour ce faire, un coussinet sera placé autour de votre tête afin d'assurer votre immobilité. Aucune substance ne vous sera injectée. Vous n'aurez aucune tâche à effectuer. La durée de l'examen sera d'environ 45 minutes. La durée totale de votre participation à ce projet de recherche sera d'environ 120 minutes.

AVANTAGES POUVANT DÉCOULER DE VOTRE PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE

Il n'y a aucun avantage direct pouvant découler de votre participation au projet de recherche. Cependant, les connaissances acquises permettront de contribuer à l'avancement des connaissances scientifiques dans le domaine de la cognition.

INCONVÉNIENTS POUVANT DÉCOULER DE VOTRE PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE

Les conditions imposées par l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique peuvent entraîner un certain inconfort du fait de devoir rester immobile pendant l'examen et un inconfort pourrait également être associé au bruit que génère le fonctionnement de l'appareil. Vous pourriez aussi ressentir un certain stress ou une sensation de claustrophobie.

RISQUES POUVANT DÉCOULER DE VOTRE PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE

Selon les connaissances actuelles, votre participation à un examen d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ne vous fera courir, sur le plan médical, aucun risque si vous ne présentez aucune contre-indication.

Par ailleurs, à cause de la puissance de ce champ magnétique émis par l'appareil, il est nécessaire de prendre certaines précautions. C'est pourquoi vous devez obligatoirement remplir un questionnaire détaillé afin de détecter toute contre-indication à la passation de cet examen, par exemple, la présence d'un stimulateur cardiaque, d'un clip d'anévrisme, de prothèse métallique, de prothèse ou clip valvulaire cardiaque, de présence de métal dans l'œil ou sur le corps, de tatouage, de percing, de broches dentaires ou si vous souffrez de claustrophobie aiguë. Les femmes enceintes et celles qui allaitent ne devraient pas passer un examen d'imagerie par résonance magnétique (voir questionnaire en annexe).

La vérification rigoureuse de la présence de contre-indication sera assumée par le technologue en fonction à l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle.

INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICE

Si, dans le cadre de votre participation à l'étude, vous deviez subir quelques préjudices que ce soit vous recevrez tous les soins médicaux nécessaires, sans frais de votre part.

COMPENSATION FINANCIÈRE

Vous recevrez une compensation financière de 50 \$ pour votre participation à ce projet de recherche.

INFORMATION CONCERNANT LE PROJET DE RECHERCHE

Nous répondrons à votre satisfaction à toute question que vous poserez à propos du projet de recherche auquel vous acceptez de participer.

REFUS OU RETRAIT DE VOTRE PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE

Il est entendu que votre participation au projet de recherche est tout à fait volontaire, et que vous restez à tout moment libre de mettre fin à celle-ci sans avoir ni à motiver votre décision ni à subir de préjudice de quelque nature que ce soit. Le retrait de votre participation n'affectera d'aucune façon les services, les soins ou les traitements actuels ou ultérieurs qui vous sont offerts.

En cas de retrait, les informations et les images qui vous concernent pourront être détruites à votre demande.

ARRÊT DU PROJET DE RECHERCHE PAR LE CHERCHEUR

Le projet de recherche pourra être interrompu par le chercheur pour différents motifs ou certaines circonstances, par exemple, des contre-indications d'ordre éthique ultérieures, l'établissement de nouveaux critères de sélection auxquels le sujet ne répondrait plus, etc.

ACCÈS À VOTRE DOSSIER MÉDICAL

J'accepte que les personnes responsables de ce projet aient accès aux sections de mon dossier médical directement en lien avec la présente étude Oui Non

RETOUR D'INFORMATION ET AUTORISATION DE TRANSMETTRE LES RÉSULTATS

Les scans de recherche ne font pas l'objet d'un examen neuroradiologique. Cependant, l'examen d'imagerie par résonance magnétique peut mettre en évidence des problèmes jusque là ignorés. C'est pourquoi, en présence de toute particularité dans les scans, vous serez invité à passer un nouvel examen avec un appareil de 1.5 teslas pour vérification. Advenant, la confirmation d'une anomalie, un neurologue transmettra ces données à votre médecin traitant ou vous assurera un suivi.

J'autorise la personne responsable de ce projet de recherche à transmettre les résultats de mon évaluation à mon médecin traitant si l'examen révèle une condition nécessitant un suivi:

Oui Non

Nom et adresse de mon médecin traitant:

CONFIDENTIALITÉ

Toutes les informations obtenues lors de ce projet seront gardées confidentielles dans les limites prévues par la loi. Les renseignements personnels (nom, adresse ou toute autre indication) seront codifiés et conservés dans le bureau de la coordonnatrice de l'équipe du Dr Yves Joanette, superviseur principal de ce projet de recherche, dans un classeur sous clé auquel seuls les responsables du projet auront accès. En cas de présentation des résultats de cette recherche ou de publication dans des revues spécialisées, rien ne pourra permettre de vous identifier ou de vous retracer. Une exception sera faite dans les cas où votre dossier devrait être révisé par un comité de déontologie, le comité d'éthique de la recherche de l'institut universitaire de gériatrie de Montréal ou par les organismes qui subventionnent cette recherche. Les membres de ces comités sont tenus de respecter les exigences de confidentialité.

Les images de résonance magnétique seront conservées et archivées dans une banque de données pour une période de dix ans après la fin de ce projet de recherche et pourraient être utilisées dans d'autres études. Par ailleurs, les renseignements personnels, (nom, adresse ou tout autre indication) vous concernant seront détruits cinq années après la fin de l'étude.

DROITS LÉGAUX

En signant le présent formulaire, vous ne renoncez à aucun de vos droits légaux ni ne libérez le chercheur et l'établissement où prend place cette étude de leur responsabilité civile et professionnelle.

FINANCEMENT

Le chercheur utilise des fonds de l'organisme subventionnaire pour effectuer cette recherche. Les fonds reçus couvrent les frais reliés à cette recherche.

CONSENTEMENT DU PARTICIPANT

Je déclare avoir lu le présent formulaire de consentement, particulièrement quant à la nature de ma participation au projet de recherche et l'étendue des risques qui en découlent. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à toutes mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Je consens librement et volontairement à participer à ce projet. On me remettra une copie signée du présent formulaire.

Nom du sujet

Signature du sujet

DÉCLARATION DU CHERCHEUR

Je, soussigné(e) _____, certifie :

Avoir expliqué au signataire intéressé les termes du présent formulaire, avoir répondu aux questions qu'il m'a posées à cet égard, avoir clairement indiqué qu'il reste à tout moment libre de mettre un terme à sa participation au projet de recherche décrit ci-dessus. Je lui remettrai une copie signée du présent formulaire de consentement.

Nom du chercheur ou de son représentant

Signature du chercheur ou de son représentant

Fait à _____, le _____.

AUTRES INFORMATIONS

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche ou si vous croyez que vous éprouvez un problème de santé relié à votre participation au projet de recherche ou si vous avez des questions sur les soins médicaux qui vous sont offerts dans le cadre de ce projet de recherche, vous pouvez communiquer avec les responsables de l'étude dont les coordonnées se trouvent sur la première page du présent formulaire.

EN CAS DE PLAINTE

Pour tout problème concernant les conditions dans lesquelles se déroule votre participation à ce projet, vous pouvez, après en avoir discuté avec la personne responsable du projet, faire part de vos préoccupations à la responsable des plaintes de

l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal à l'adresse suivante : Madame Denyse Marier, Commissaire locale à la qualité des services, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, 4565, chemin Queen Mary, Montréal (H3W 1W5). Tél. : (514) 340-3517

INFORMATION SUR LA SURVEILLANCE ÉTHIQUE

Le comité d'éthique de la recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal a approuvé ce projet de recherche et s'assure du respect des règles éthiques durant tout le déroulement de la recherche. Pour toute information, vous pouvez rejoindre le secrétariat du comité d'éthique de la recherche au (514) 340-2800, poste 3250.