

TABLE DES MATIERES

Préambule	1
I. Partie théorique	8
CHAPITRE 1 LA MALADIE D'ALZHEIMER TYPIQUE : DU SYNDROME DEMENTIEL A SON ETIOLOGIE SOUS-JACENTE	9
1.1 Un peu d'histoire : le cas « Auguste D. »	14
1.2 Épidémiologie	15
1.2.1 Facteurs de risque vs. facteurs de protection	17
a. Facteurs de risque génétiques	18
b. Facteurs de risque non-génétiques modifiables et non-modifiables	20
c. Facteurs de protection	22
1.2.2 Hypothèse de la réserve cognitive et cérébrale	24
1.3 Évolution des classifications : d'une caractérisation clinique vers une définition biologique de la maladie d'Alzheimer	27
1.3.1 Critères classiques proposés par McKhann (1984) : avant la découverte des biomarqueurs	28
1.3.2 Découverte progressive des biomarqueurs de la MA	28
a. Marqueurs du dépôt de bêta-amyloïde	30
b. Marqueurs de neurodégénérescence	30
1.3.3 Nouvelles définitions de la MA : après la découverte des biomarqueurs	31
1.4 Mécanisme pathophysiologique de la maladie d'Alzheimer	34
1.4.1 Hypothèse classique de la cascade amyloïde et ses détracteurs	38
CHAPITRE 2 IDENTIFICATION PRECOCE DES INDIVIDUS A RISQUE DE DEVELOPPER LA MALADIE D'ALZHEIMER	42
2.1 Concept du « Subjective Cognitive Decline »	42
2.1.1 Aspects historiques et définition	42
2.1.2 Déterminants et évolution	46
2.1.3 Limites et utilité	47
2.2 Concept du « Mild cognitive Impairment »	49
2.2.1 Aspects historiques et définition	49
2.2.2 Déterminants et évolution	52
2.2.3 Limites et utilité	53
2.3 D'une vision catégorielle à l'idée d'un continuum de la maladie d'Alzheimer	56
CHAPITRE 3 APPROCHE MULTIMODALE DU VIEILLISSEMENT PATHOLOGIQUE	57
3.1 Prérequis anatomiques et fonctionnels de l'organisation générale du cerveau	57
3.1.1 Anatomie générale du cerveau	57
3.1.2 Fonctionnement général du cerveau	59

3.2	Évaluation neuropsychologique	60
3.2.1	Présentation générale	60
3.2.2	Intérêts et limites dans l'étude de la maladie d'Alzheimer et des stades à risque	61
3.2.3	Identification du phénotype clinique du syndrome démentiel associé à la MA typique	66
3.3	Imagerie par résonance magnétique structurale	73
3.3.1	Instrumentation et principe de base	73
3.3.2	Intérêts et limites dans l'étude de la maladie d'Alzheimer et des stades à risque	79
3.3.3	Identification des marqueurs structurels du continuum de la maladie d'Alzheimer	82
3.4	Tomographie par émission de positons	86
3.4.1	Instrumentation et principe de base	86
3.4.2	Intérêts et limites dans l'étude de la maladie d'Alzheimer et des stades à risque	90
3.4.3	Identification des marqueurs métaboliques du continuum de la maladie d'Alzheimer	94
3.5	Magnétoencéphalographie	96
3.5.1	Bases physiques et physiologiques du signal mesuré	96
3.5.2	Oscillations et rythmes cérébraux	100
3.5.3	Instrumentation et principe de base	103
3.5.4	Le réseau cérébral du mode par défaut : un cerveau jamais au repos ?	105
a.	Mise en contexte	105
b.	Un peu d'histoire	106
c.	Anatomie du réseau par défaut et architecture fonctionnelle intrinsèque du cerveau	107
d.	Fonctions du réseau du mode par défaut	120
e.	Implication dans l'étude de la maladie d'Alzheimer	124
3.5.5	Intérêts et limites dans l'étude de la maladie d'Alzheimer et des stades à risque	125
3.5.6	Hypothèse du dysfonctionnement neuronal : des synapses aux réseaux cérébraux	130
3.5.7	Identification des marqueurs électrophysiologiques associés aux réseaux de l'état de repos du continuum de la maladie d'Alzheimer	132
a.	Connectivité fonctionnelle statique et activité dynamique des réseaux de l'état de repos	133
b.	Analyse spectrale de puissance	137
c.	Cas particulier de la fréquence du pic alpha	138
3.6	Intérêts et limites d'une approche multimodale dans l'étude du continuum de la maladie d'Alzheimer	139
CHAPITRE 4	HYPOTHESES DE RECHERCHE ET OBJECTIFS PRINCIPAUX	143
	II. Partie expérimentale	145
	STUDY 1 ALTERATIONS IN RESTING-STATE NETWORK DYNAMICS ALONG THE ALZHEIMER'S DISEASE CONTINUUM	146
1.	Introduction	147
2.	Materials and Methods	148
2.1	Participants	148
2.2	Multimodal neuroimaging data acquisition	151
2.3	Neuroimaging data preprocessing	152

2.4	MEG source reconstruction	153
2.5	Hidden Markov Modeling	153
2.6	Differences in cognition, whole hippocampal volume and regional metabolism between groups of participants	155
2.7	Correlation between temporal properties of HMM states and cognition, whole hippocampal volume, and regional brain metabolism	156
3.	Results	157
3.1	Network states of MEG power activation or deactivation	159
3.2	Detection of altered state temporal properties	160
3.3	Correlation between State 6 temporal parameters and cognitive test scores	162
3.4	Hippocampal volume and correlation with State 6 temporal parameters	162
3.5	Regional cerebral metabolism and correlation with State 6 temporal parameters	163
4.	Discussion	164
 STUDY 2 DECREASED ALPHA PEAK FREQUENCY IS LINKED TO EPISODIC MEMORY IMPAIRMENT IN PATHOLOGICAL AGING		 171
1.	Introduction	172
2.	Materials and Methods	173
2.1	Participants	173
2.2	Clinical and neuropsychological evaluation	174
2.3	Diagnostic criteria	175
2.4	Neuroimaging investigations	176
2.5	Statistical analyses	179
3.	Results	181
3.1	Participants	181
3.2	Correlation analyses in patients	184
4.	Discussion	187
 STUDY 3 FUNCTIONAL CONNECTIVITY AT REST IS DISRUPTED BY ALZHEIMER'S DISEASE IN THE ALPHA FREQUENCY BAND		 192
1.	Introduction	193
2.	Materials and Methods	194
2.1	Participants	194
2.2	Diagnostic criteria	195
2.3	Clinical and neuropsychological assessment	195
2.4	Neuroimaging investigations	196
2.5	MEG data analyses: functional connectome and node power	198
2.6	MEG data analyses: alpha peak frequency	199
2.7	Statistical analyses	200
3.	Results	202

3.1	Population description	202
3.2	Global functional brain connectivity and global power	206
3.3	Regional functional brain connectivity	208
3.4	Alpha peak frequency	209
4.	Discussion	209
	 III. Discussion générale	 219
1.	Synthèse des résultats obtenus	220
2.	Activité électrophysiologique investiguée en MEG et vieillissement pathologique	222
2.1	Aspects pratiques liés à l'acquisition des données	223
2.2	Signatures électrophysiologiques du dysfonctionnement synaptique	224
2.3	Corrélat neuropsychologiques, structurels et métaboliques	227
3.	Utilisation de la MEG en tant que biomarqueur de la maladie d'Alzheimer	230
3.1	Définition et propriétés générales des biomarqueurs	231
3.2	Biomarqueurs actuels pour la contribution au diagnostic de maladie d'Alzheimer	232
3.3	Dysfonctionnement synaptique identifié en MEG : nouveau biomarqueur de la maladie d'Alzheimer utilisable en pratique clinique courante ?	235
4.	Limites de nos études	238
5.	Perspectives de suite	243
6.	Implications cliniques	249
7.	Conclusion générale	252
	Bibliographie	256
	Annexe	297