

ANALYSE COMPARATIVE DE LA DISTRIBUTION CÉRÉBRALE DU [18F]FDG DANS UNE POPULATION DE PATIENTS SOUFFRANT DE MALADIE D'ALZHEIMER PRÉSENTANT OU NON DES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX DE DÉMENCE

LAMAYE C (1), BASTIN C (2), BERNARD C (1), WITHOFS N (1, 2), HUSTINX R (1, 2), SALMON E (2, 3)

RÉSUMÉ : Les formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer (MA) et les formes à début précoce présentent une atteinte cérébrale plus importante que les formes sporadiques ou celles à début tardif au moment du diagnostic (1, 2). Les données de la littérature sont contradictoires en ce qui concerne les formes familiales sans hérédité ni mutation connue. L'objectif de cette étude était de comparer la distribution cérébrale du [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose ([18F]FDG) entre deux populations de patients présentant un diagnostic clinique de la MA sporadique selon la présence, ou non, d'une histoire familiale de démence au premier degré. Dans cette étude rétrospective, nous avons inclus 243 patients vus entre 2012 et 2017. Le logiciel SPM12 a été utilisé pour comparer la distribution cérébrale du FDG entre 199 patients souffrant de MA, sans histoire familiale et 43 patients souffrant de MA avec une histoire familiale de démence au premier degré. Comparés à une base de données de 22 sujets contrôles sains, chacun des deux groupes de patients présentait une réduction significative de la distribution du FDG au niveau du cortex temporo-pariétal, cingulaire postérieur et frontal postérieur gauche ($p < 0,05$ corrigé pour le family-wise error, pFWE-corr), caractéristique de la maladie. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes MA (pFWE-corr $> 0,05$ et $p > 0,001$ non corrigé, pour des comparaisons multiples) qui présentent donc la même altération métabolique cérébrale.

MOTS-CLÉS : Alzheimer - FDG - PET - Histoire familiale

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE BRAIN DISTRIBUTION OF [18F]FDG IN POPULATIONS OF PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE WITH OR WITHOUT FAMILY HISTORY OF DEMENTIA

SUMMARY : Hereditary forms of Alzheimer's disease (AD) and early-onset forms have more brain damage than sporadic or late-onset forms at the time of diagnosis (1, 2). Data in the literature are contradictory concerning familial forms without known heredity or mutation. The aim of this study was to compare the brain distribution of FDG between two populations of patients with a clinical diagnosis of sporadic AD according to the presence or not of a first degree family history of dementia. We retrospectively included 243 patients with clinical diagnosis of AD who underwent brain FDG PET imaging between 2012 and 2017. SPM12 was used to compare the FDG brain distribution in 199 patients with AD and no familial history of dementia and 43 patients with AD and first degree familial history of dementia. Compared to a database of 22 healthy control subjects, both groups of AD patients showed a significant decrease of FDG distribution in temporo-parietal, posterior cingulate and posterior left frontal cortex with respect to the controls ($p < 0.05$ corrected for the family-wise error, pFWE-corr). There were no significant differences between the two AD groups (pFWE-corr > 0.05 and $p > 0.001$ uncorrected for multiple comparisons) that present the same brain metabolic pathology.

KEYWORDS : Alzheimer - 18F FDG - PET - Family history

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer (MA) représente 60 à 80 % de l'ensemble des cas de démence (3). Une histoire familiale de démence au premier degré est un important facteur de risque de ce type de démence (4). Les formes génétiques de MA sont liées à des mutations au sein de trois gènes : préséniline 1, préséniline 2 et le gène de la protéine précurseur de l'amyloïde (5). Ces formes familiales autosomiques dominantes sont rares et ne représentent qu'environ 1 % des patients atteints de maladie d'Alzheimer (5). D'autres facteurs génétiques interviennent certainement dans le développement des formes

sporadiques de MA avec une histoire familiale, mais les gènes impliqués dans ces formes ne sont guère connus, à l'exception notable du gène de l'APO $\epsilon 4$ reconnu comme un facteur de risque. Nous ne savons pas vraiment dans quelle mesure la distribution métabolique cérébrale de la MA est influencée par les facteurs familiaux.

La distribution des dysfonctions cérébrales dans la MA peut être étudiée et quantifiée par la tomographie à émission de positons (PET/CT) au [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG). Cette technique joue un rôle important en clinique tant pour le diagnostic de la MA que pour le diagnostic différentiel avec d'autres démences neurodégénératives (6).

Dans les cas où aucune des mutations connues n'est démontrée, nous ignorons si la présence d'une histoire familiale de démence influence la distribution cérébrale du FDG. À notre connaissance, il n'existe qu'une étude traitant le sujet. En 2003, Mosconi et coll. avaient mené une investigation incluant 86 patients avec MA, dont 54 patients sans histoire fami-

(1) Division de Médecine Nucléaire et Imagerie Oncologique, Département de Physique Médicale, CHU Liège, Belgique.

(2) GIGA-Cyclotron Research Centre In vivo Imaging, Université de Liège, Belgique.

(3) Service de Neurologie, CHU Liège, Belgique.

liale de MA et 32 avec une histoire familiale de MA au premier degré et sans mutation génétique démontrée (7). Cette étude avait mis en évidence une réduction significative du métabolisme cérébral dans les régions temporales, pariétales, occipitales, préfrontales et du gyrus cingulaire postérieur bilatéralement, dans ces deux sous-groupes par rapport à une base de données de sujets contrôles sains. La comparaison entre les deux sous-groupes MA avait identifié une réduction significative du métabolisme dans le cortex cingulaire postérieur, le gyrus para-hippocampique et le cortex occipital dans le sous-groupe familial. Le but de notre étude rétrospective répliquative était de comparer la distribution cérébrale du FDG chez des patients avec un diagnostic clinique de MA sans antécédent familial de démence (NFHAD= non family history of Alzheimer's disease) à des patients avec une histoire familiale de démence au premier degré (FHAD= family history of Alzheimer's disease).

MATÉRIEL ET MÉTHODES

PARTICIPANTS

Les sujets ont été recrutés rétrospectivement dans la base de données de patients ayant consulté la Clinique de la Mémoire de l'Hôpital Universitaire de Liège entre 2012 et 2017 et ayant été référés dans le Département de Médecine Nucléaire afin de bénéficier d'un FDG PET/CT (n = 997). Les patients présentant une

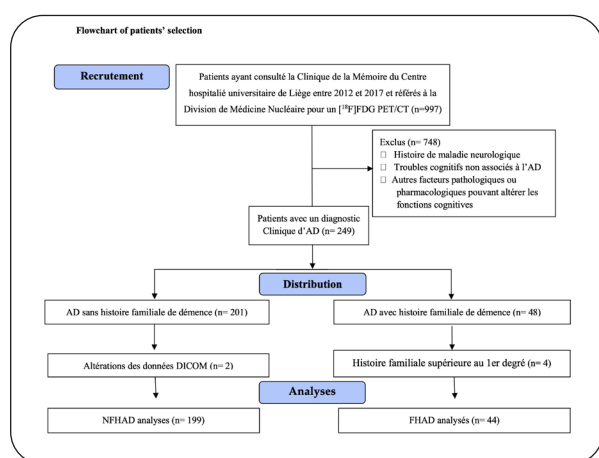
histoire de maladie neurologique, de troubles cognitifs non associés à la MA ou présentant une autre pathologie ou un traitement pouvant conduire à une altération des fonctions cognitives ont été exclus (n = 728). Seuls les patients remplissant les critères NIA-AA (National Institute on Aging [NIA] et l'Alzheimer's Association [AA]) pour une MA probable ont été retenus pour notre étude (8).

Un total de 249 patients ont été initialement inclus (Figure 1). Ces patients ont été répartis en deux groupes, 201 patients dans le premier groupe avec un diagnostic de MA sporadique probable sans histoire familiale de démence (FHAD) et 48 patients dans le second groupe avec un diagnostic de MA probable et avec une histoire familiale de démence au premier degré (FHAD). Deux patients ont été exclus du premier groupe en raison de données DICOM de PET/CT incomplètes et quatre patients ont été exclus du second groupe en raison d'une histoire familiale au-delà du premier degré. *In fine*, 199 patients ont été analysés dans le groupe NFHAD (âge moyen \pm déviation standard, SD : 77,4 \pm 7,2 ans) et 44 dans le groupe FHAD (71,6 \pm 11,5 ans). Par ailleurs, 22 participants sains plus jeunes (55,5 \pm 11,5 ans), sans antécédent familial ni trouble cognitif («Mini-Mental Status Examination Score», MMSE (9) : 30/30) ont été repris dans un groupe contrôle préalablement créé et disponible dans le service (âge plus jeune en raison des critères d'inclusion comme l'absence d'antécédents neurologiques de toutes sortes et un MMSE de 30/30, ce qui a limité l'inclusion de patients plus âgés). Les

Tableau I. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Caractéristiques	NFHAD (n=199)	FHAD (n=44)	Statistiques
Age, ans Moyenne (ET) Range	77,4 (7,2) 55-93	71,6 (8,6) 47-88	p<0,0001 (t)
Sexe (%) Femme Homme	123 (62 %) 76 (38 %)	27 (63 %) 16 (37 %)	p=0,9043 (Chi2)
MMSE (/30) Moyenne (ET) Range	21,4 (4,4) 4-28	22,4 (4,4) 10-29	p=0,1911 (t)
Début précoce/tardif, n (%) Début précoce (< 65 ans) Début tardif	10 (8,5 %) 182 (91,5 %)	7 (15,9 %) 37 (84,1 %)	p= 0,0088 (Chi2)
Age début précoce (< 65 ans), années Moyenne (ET)	59,0 (2,6)	56,7 (5,7)	p= 0,2841 (t)

L'âge correspond à l'âge des patients lors de l'examen PET/CT. MMSE = Mini Mental Status Examination. La durée de la maladie est exprimée en mois depuis le début de l'apparition des symptômes jusqu'au PET/CT. ET= écart type; t = test de Student; Chi2= Chi carré.

Figure 1. Organigramme de sélection des patients

caractéristiques des patients sont présentées dans le **Tableau I**.

Pour chaque patient, nous avons collecté la durée de la maladie, l'âge au moment du diagnostic et au moment du PET/CT, le sexe, le MMSE au moment du PET/CT. Les détails démographiques et données cliniques sont repris dans le **Tableau I**. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pathologiques considérant le sexe et le MMSE. Cependant, les sujets FHAD sont significativement plus jeunes par rapport au sujets NFHAD ($p < 0,05$). Nous en avons tenu compte en introduisant l'âge comme covariable dans nos analyses. Il n'y a pas de corrélation statistique entre l'âge au moment du PET/CT et le score MMSE (Spearman $r = -0,109$; $p = 0,089$).

ACQUISITIONS PET/CT

Les études cérébrales FDG PET ont été réalisées chez les patients suivant les recommandations de l'Association Européenne de Médecine nucléaire (EANM) (10). Les patients ont observé un jeûne de 6 heures avant l'injection du traceur. L'activité de FDG injectée était, en moyenne, de 205 MBq (\pm SD : 69 MBq) et l'intervalle entre l'injection et le début de l'acquisition était compris entre 25 et 70 min, avec une médiane de 33 min. Une image 3D PET a été acquise sur un PET/CT Gemini TF Big Bore ou Gemini TF TOF (Philips Medical Systems), avec un champ de vue de 18 cm et une résolution dans l'air de 4,8 mm. L'acquisition PET a duré 12 min, et était précédée d'un CT scan de faible dose.

La correction d'atténuation a été obtenue en considérant une atténuation uniforme dans une ellipse; cette correction d'atténuation a été utili-

sée en raison de la version initiale du software utilisée pour le groupe contrôle, qui n'utilisait pas la correction d'atténuation par le CT.

ANALYSE STATISTIQUE UTILISANT SPM12

Le logiciel Statistical Parametric Mapping (SPM12) a été utilisé pour obtenir une cartographie des différences de métabolisme au niveau de chaque voxel. Une procédure de normalisation a d'abord été utilisée pour placer les images dans l'espace standard du «Montreal Neurological Institute» (MNI). Ensuite, les images ont été lissées en utilisant un filtre gaussien isotropique de 8 mm de largeur à mi-hauteur maximale («Full Width at Half Maximum», FWHM). Les données ont ensuite été introduites dans un algorithme «full factoriel» pour une analyse de comparaison de groupes ($n = 199$ sujets NFHAD; $n = 44$ sujets FHAD et $n = 22$ contrôles). Afin de minimiser la variabilité inter-sujets, nous avons utilisé une échelle de proportionnalité. L'âge au moment du PET/CT a été introduit dans le processus comme variable de non-intérêt.

Une première analyse au niveau de chaque voxel, utilisant un contraste linéaire, a été réalisée pour comparer la distribution régionale du FDG entre le groupe contrôle et chacun des groupes NFHAD et FHAD. La seconde analyse a comparé la distribution du FDG entre les groupes NFHAD et FHAD. Nous avons enfin exploré la corrélation entre la sévérité des troubles cognitifs évaluée par le score MMSE et la distribution métabolique cérébrale dans les deux groupes, en posant l'hypothèse qu'il n'y a pas de différence dans le substrat neural de la détérioration cognitive entre ces deux groupes.

Le seuil de signification utilisé en première intention était $p < 0,05$ corrigé pour le «Family-Wise Error» (FWEcorr : probabilité de faire une ou plusieurs erreurs de type I lors de l'exécution de tests d'hypothèses multiples) au niveau du voxel (sans minimum de taille de cluster). Lorsqu'il n'y avait pas de résultat significatif, nous avons utilisé un seuil moins strict $p < .001$ non corrigé pour le «Family-Wise Error» (puncorr) au niveau du voxel.

RÉSULTATS

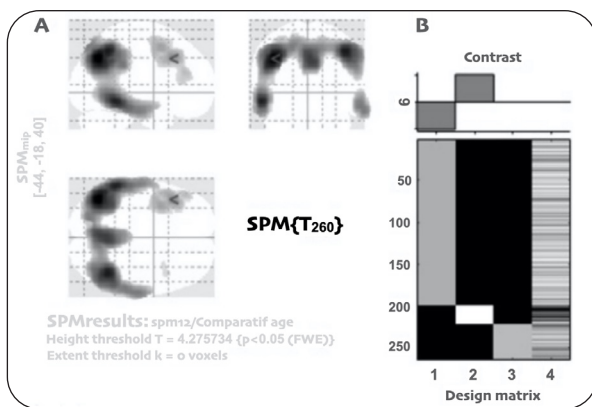
COMPARAISON DES GROUPES NFHAD ET FHAD AVEC LES CONTRÔLES

La comparaison de la distribution cérébrale du FDG entre les groupes NFHAD et témoins, en prenant l'âge au moment du PET/CT comme

covariable, a montré une diminution significative de la distribution du traceur dans le précuneus gauche, le gyrus temporal inférieur, le lobule pariétal inférieur et le gyrus frontal moyen bilatéralement. La diminution métabolique semblait être la plus importante dans l'hémisphère gauche. Le cervelet était préservé (Figure 2).

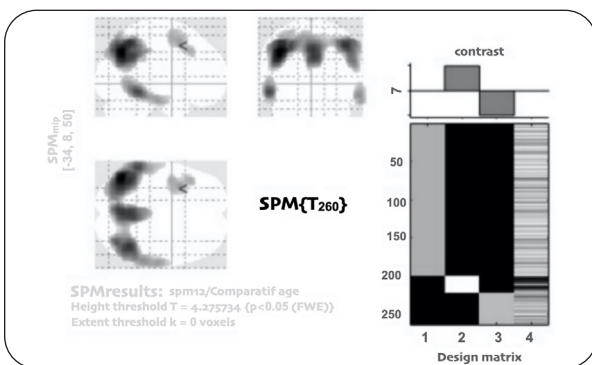
La comparaison entre le groupe FHAD et les témoins a démontré une diminution métabolique du précuneus gauche, du gyrus pariétal

Figure 2. Diminution du métabolisme du FDG des patients du groupe NFHAD par rapport à une base de données de sujets sains, avec la covariable de l'âge au moment de l'examen



(A) Projection SPM des résultats dans les trois plans avec $p < 0.05$ FWEcorr. (B) Matrice de conception et contrastes appliqués : le groupe NFHAD (colonne 1), les témoins (colonne 2) et le groupe FHAD (colonne 3) et la covariable âge au moment de l'examen (colonne 4). Image issue du logiciel SPM12.

Figure 3. Diminution du métabolisme du FDG des patients du groupe FHAD par rapport à une base de données de sujets sains avec l'âge comme covariable au moment de l'examen



(A) Projection SPM des résultats dans les trois plans avec $p < 0.05$ FWEcorr. (B) Matrice de conception et contrastes appliqués : le groupe NFHAD (colonne 1), les témoins (colonne 2), le groupe FHAD (colonne 3) et la covariable âge au moment de l'examen (colonne 4). Image issue du logiciel SPM12.

inférieur droit, du gyrus frontal moyen gauche et du cortex temporal inférieur bilatéral (Figure 3).

COMPARAISON DES GROUPES NFHAD ET FHAD

La première hypothèse émise était qu'il y avait une réduction significative de l'activité métabolique cérébrale dans le groupe NFHAD par rapport au groupe FHAD. Nous n'avons pas trouvé de différence significative en utilisant un $pFWE\text{-corr} < 0,05$ strict ou un seuil statistique moins sévère ($p_{uncorr} < 0,001$). Les analyses ont été réalisées avec l'âge à la PET/CT comme covariable. Aucune différence n'a été observée pour l'hypothèse inverse.

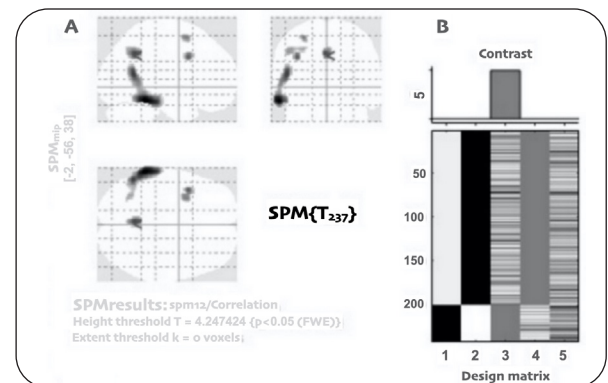
CORRÉLATION DU MMSE AVEC LA DISTRIBUTION DU FDG

Dans le groupe NFHAD, il y avait une corrélation significative entre le score MMSE et le métabolisme cérébral dans les zones associatives postérieures (Figure 4 et Tableau II).

Une corrélation similaire entre le score MMSE et le métabolisme cérébral dans les zones associatives postérieures a été trouvée dans le groupe FHAD (Figure 5 et Tableau III; à noter, le seuil statistique dans ce sous-groupe était $p_{uncorr} < 0,001$).

Les régions impliquées dans la corrélation métabolique clinique de chaque groupe sont les mêmes car la comparaison directe des deux sous-groupes n'a pas montré de différence significative.

Figure 4. Corrélation entre le score MMSE du groupe NFHAD et le métabolisme cérébral

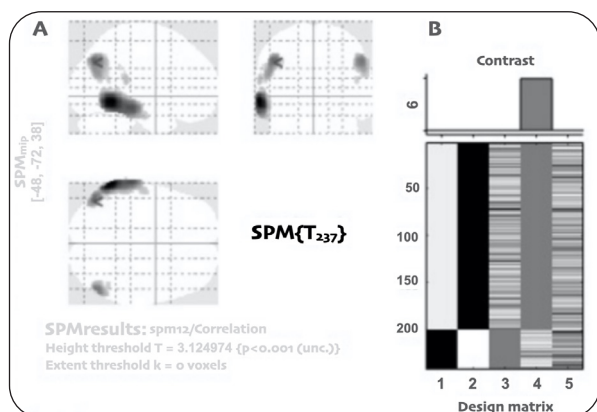


(A) Projection SPM des résultats dans les trois plans avec $p < 0.05$ FWEcorr. (B) Matrice de conception et contrastes appliqués : le groupe NFHAD (colonne 1), le FHAD (colonne 2), les scores MMSE du groupe AD (colonne 3); les scores MMSE du groupe FHAD (colonne 4) et la variable de confusion âge au moment de l'examen (colonne 5). Image issue du logiciel SPM12.

Tableau II. Corrélation entre le score MMSE du groupe NFHAD et le métabolisme cérébral

Cluster-level (pFWE-corr)	Peak-level (pFWE-corr)	Coordonnées (mm)	Région	Aire de Brodmann
0,000	0,003 0,007	-62 -42 -18 -50 -58 14	Gyrus temporal inférieur gauche Lobule pariétal inférieur gauche	20 40
0,005	0,008	-2 -56 38	Précunéus gauche	7
0,015	0,010	-38 10 34	Gyrus précentral gauche	9
0,018	0,016	-30 8 56	Gyrus frontal moyen gauche	6
0,008	0,022 0,026 0,043	-48 -58 40 -32 -60 42 -26 -66 44	Gyrus pariétal inférieur gauche Gyrus pariétal supérieur gauche Précuneus gauche	40 7 7

Figure 5. Corrélation entre le score MMSE du groupe FHAD et le métabolisme cérébral



(A) Projection SPM des résultats dans les trois plans avec $p < 0.001$ non corrigé. (B) Matrice de conception et contrastes appliqués : le groupe NFHAD (colonne 1); le groupe FHAD (colonne 2); les scores MMSE du groupe AD (colonne 3); les scores MMSE du groupe FHAD (colonne 4) la variable de confusion âge au moment de l'examen (colonne 5). Image issue du logiciel SPM12.

DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective incluant des patients avec un diagnostic clinique de MA sporadique avec ou sans antécédents familiaux de démence, plusieurs niveaux d'analyses ont été menés. Dans la première analyse comparant chacun des deux sous-groupes à la base de données des sujets sains, nous avons montré une diminution significative de la distribu-

tion du FDG dans les régions habituellement décrites dans la littérature consacrée à la MA, impliquant le cortex temporal, pariétal, cingulaire postérieur et frontal bilatéralement. Ces anomalies confortent le diagnostic. Bien que ce ne soit pas statistiquement prouvé, les figures suggèrent une asymétrie de l'hypométabolisme avec une atteinte prédominante à gauche. Certaines études ont mis en évidence une atteinte plus rapide de l'hémisphère gauche par rapport à l'hémisphère droit, avec un décalage temporel entre les deux hémisphères (11). De plus, certaines études ont montré que les patients avec une atteinte gauche prédominante peuvent présenter un dysfonctionnement mnésique plus important, ce qui les rend plus susceptibles d'être diagnostiqués comme MA (12).

Dans notre étude, nous avons démontré une corrélation significative entre le MMSE et le métabolisme des régions associatives (principalement de l'hémisphère gauche) dans les deux sous-groupes pathologiques, sans qu'il n'existe de différence entre les sous-groupes NFHAD et FHAD. Ceci confirme qu'il existe une relation entre la sévérité de l'atteinte de la performance cognitive (mesurée par le MMSE) et l'altération de l'activité dans un réseau (plus ou moins étendu) du cortex associatif chez les patients atteints de MA (13).

L'objectif de cette étude répliquative était de déterminer si les patients ayant des antécédents familiaux de démence au premier degré présentaient un schéma particulier de distribution cérébrale de la PET/CT au FDG par rapport

Tableau III. Corrélation entre le score MMSE du groupe FHAD et le métabolisme cérébral

Cluster-level (puncor)	Peak-level (puncor)	Coordonnées (mm)	Région	Aire de Brodmann
0,012	0,000 0,000	-64 -54 -8 -66 -30 16	Gyrus temporal inférieur gauche Gyrus temporal moyen gauche	37 21
0,099	0,000	-48 -72 38 -54 -68 24	Gyrus angulaire gauche Gyrus temporal moyen gauche	39 39
0,122	0,000 0,001	52 -70 36 48 -56 16	Gyrus angulaire droit Gyrus temporal supérieur droit	39 22
0,587	0,000	-64 -36 16	Gyrus temporal supérieur gauche	22
0,888	0,001	-58 -54 32	Gyrus supramarginal gauche	40

aux patients atteints de MA sans antécédents familiaux de démence. Nous n'avons pas trouvé de différence significative dans la distribution du FDG entre nos deux sous-groupes.

Dans leur étude, Mosconi et coll. ont trouvé une diminution métabolique significative du gyrus cingulaire postérieur, du gyrus para-hippocampique et du cortex occipital chez les sujets ayant des antécédents familiaux par rapport au groupe sans cas relatif au premier degré (puncor < 0,001) (7). Cette différence de résultats pourrait être liée au seuil statistique plus rigoureux utilisé dans notre étude (pFWE-corr < 0,05), mais nous n'avons pas non plus trouvé de différence dans le cortex cingulaire postérieur avec un seuil statistique puncor < 0,001. L'absence de différence significative trouvée dans notre étude entre les sous-groupes NFHAD et FHAD pourrait être due au fait que le FDG PET/CT permet d'évaluer l'altération régionale du métabolisme cérébral liée à la neurodégénérescence et ne permet pas d'identifier d'autres mécanismes physiopathologiques à la base de la dégénérescence neuronale liés aux facteurs de risque familiaux (information que d'autres traceurs pourraient apporter). Dans l'étude de Mosconi et coll, 60 % des patients avec formes sporadiques et 40 % des patients avec une histoire familiale étaient porteurs d'allèle epsilon4 de l'apolipoprotéine E, un facteur de risque de la MA. Cependant, les auteurs n'ont pas étudié l'interaction entre ce facteur de risque génétique et le caractère familial de la MA. Comme l'analyse

de l'apolipoprotéine E n'est pas recommandée en clinique dans la mise au point diagnostique de la MA, nous ne disposons pas de ces données pour nos patients. Ceci dit, l'apolipoprotéine E est notamment impliquée dans la diminution de la clairance de l'amyloïde bêta (14); dès lors, les radiotraceurs ciblant l'amyloïde pourraient être pertinents dans l'étude de l'interaction entre apolipoprotéine E et histoire familiale. Il faut aussi noter que la durée de la MA était plus longue et que le pourcentage de cas avec début précoce (avant 65 ans) était plus élevé dans l'étude de Mosconi et coll. (7), ce qui pourrait entraîner des interactions avec le métabolisme cérébral.

Notre étude présente de nombreuses limites. Il s'agit d'une étude rétrospective et les données ont été recueillies sur la base de dossiers médicaux informatisés. Nous ne disposons pas de tests neuropsychologiques complets pour tous les participants, permettant éventuellement d'identifier différentes formes du spectre de la MA (15). Cependant, aucun diagnostic clinique ne mentionnait de formes aphasique ou visuospatiale de la MA. Certaines données anamnestiques manquaient, comme le niveau d'éducation et le détail des antécédents familiaux de démence et nous ne connaissons pas le statut génétique de la population de patients présentant des antécédents familiaux, en particulier le statut ApoE4, comme c'est le cas dans l'étude de Mosconi et coll. (7).

CONCLUSION

Les résultats de cette étude rétrospective sur 243 patients avec un diagnostic clinique de MA sporadique n'ont pas identifié de preuve d'une différence significative dans la distribution cérébrale du FDG en utilisant la TEP/CT entre les patients ayant des antécédents familiaux de démence au premier degré par rapport aux patients sans antécédents familiaux. Les deux sous-groupes ont montré une distribution typique de l'hypométabolisme cortical habituellement décrit dans la MA. L'étude métabolique pourrait donc être utilisée efficacement pour le diagnostic différentiel de la MA avec antécédents familiaux par rapport à d'autres pathologies neurodégénératives.

BIBLIOGRAPHIE

- Kim EJ, Cho SS, Jeong Y, et al. Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients. *Brain* 2005;**128**:1790-801.
- Nacmias B, Berti V, Piaceri I, Sorbi S. FDG PET and the genetics of dementia. *Clin Transl Imaging* 2013;**1**:235-246
- Minoshima S, Mosci K, Cross D, Thientunyakit T. Brain [F-18] FDG PET for clinical dementia workup: differential diagnosis of Alzheimer's disease and other types of dementing disorders. *Semin Nucl Med* 2021;**51**:230-40.
- Manzali SB, Ravona-Springer R, Alkelai A, et al. Association of the CD2AP locus with cognitive functioning among middle-aged individuals with a family history of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2021;**101**:50-56.
- Mendez MF. Early-onset Alzheimer's disease: nonamnestic subtypes and type 2 AD. *Arch Med Res* 2012;**43**:677-85.
- Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;**7**:257-62.
- Mosconi L, Sorbi S, Nacmias B, et al. Brain metabolic differences between sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neurology* 2003;**61**:1138-40.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;**7**:263-9.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;**12**:189-98.
- Varrone, A., Asenbaum, S., Vander Borgh, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;**36**:2103-10.
- Thompson PM, Hayashi KM, de Zubicaray G, et al. Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2003;**23**:994-5.
- Murayama N, Ota K, Kasanuki K, et al. Cognitive dysfunction in patients with very mild Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment showing hemispheric asymmetries of hypometabolism on ¹⁸F-FDG PET. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016;**31**:41-8.
- Salmon E, Lekeu F, Bastin C, et al. Functional imaging of cognition in Alzheimer's disease using positron emission tomography. *Neuropsychologia* 2008;**46**:1613-23.
- Guo T, Zhang D, Zeng Y, et al. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2020;**15**:40.
- Sala A, Caprioglio C, Santangelo R, et al. Brain metabolic signatures across the Alzheimer's disease spectrum. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;**47**:256-69.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr C. Lamaye, Département de Physique Médicale, CHU Liège, Belgique.
Email : Claire.lamaye@gmail.com