



**HAL**  
open science

# Explorations visuelles complexes et maladie d'Alzheimer prodromale: revue de la littérature et présentation de l'étude LYLO partie II

Léa Declerck

► **To cite this version:**

Léa Declerck. Explorations visuelles complexes et maladie d'Alzheimer prodromale: revue de la littérature et présentation de l'étude LYLO partie II. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02493372

**HAL Id: dumas-02493372**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02493372>**

Submitted on 27 Feb 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

ANNEE 2019

THESE N° 3152

**Thèse pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Médecine**

**Spécialité Neurologie**

présentée et soutenue publiquement le 08 novembre 2019

Par Madame Léa DECLERCK

Née le 04 juillet 1991 à Saint-Priest (69)

**EXPLORATIONS VISUELLES COMPLEXES ET MALADIE D'ALZHEIMER PRODROMALE :**

**REVUE DE LA LITTERATURE ET PRESENTATION DE L'ETUDE LYLO PARTIE II**

**Thèse dirigée par**

Monsieur le Professeur François TISON

**Composition du jury :**

Monsieur le Professeur Igor SIBON	Président
Monsieur le Professeur Dominique GUEHL	Juge
Monsieur le Professeur Gwendal LE MASSON	Juge
Monsieur le Docteur Brice LAURENS	Juge





# **REMERCIEMENTS**

## **A MON PRESIDENT DE THESE**

### **Monsieur le Professeur Igor SIBON**

Professeur des universités - Praticien hospitalier

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse, ce pour quoi je vous remercie. J'en profite pour vous témoigner mon respect et ma reconnaissance pour votre investissement dans mon parcours professionnel.

## **A MES JUGES**

### **Monsieur le Professeur Dominique GUEHL**

Professeur des universités - Praticien hospitalier

C'est un honneur de vous compter dans mon jury de thèse. Je vous suis reconnaissante pour le temps que vous avez accordé à mon travail, et je vous en remercie.

### **Monsieur le Professeur Gwendal LE MASSON**

Professeur des universités - Praticien hospitalier

Je suis vraiment honorée que vous ayez accepté de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ce travail, mais également pour votre enseignement précieux, c'est un plaisir d'avoir pu travailler dans votre service.

### **Monsieur le Docteur Brice LAURENS**

Praticien hospitalier

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je te suis reconnaissante pour ton investissement tout au long de mon travail. Merci encore pour ton temps et ton aide précieuse.

## **A MON RAPPORTEUR**

**Madame le Docteur Mélanie COGNE**

Praticien hospitalier

Je vous remercie du temps que vous avez accordé à cette thèse, et de l'intérêt porté à mon travail. Je vous suis reconnaissante pour votre aide et votre disponibilité.

## **A MON DIRECTEUR DE THESE**

**Monsieur le Professeur François TISON**

Professeur des universités - Praticien hospitalier

Je vous remercie à nouveau d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Je vous suis reconnaissante pour votre aide, pour votre investissement sur ce sujet et vos précieux conseils. Merci de m'avoir guidée tout au long de ce travail.

## A MES PROCHEs

Il y a tellement peu d'occasions de remercier les personnes qui comptent, qui nous soutiennent, nous entourent, et nous embellissent la vie... Cette thèse est enfin le moment pour moi de le faire !

Avant tout, merci Papa, merci Maman, sans vous rien n'aurait été possible évidemment. Je ne pourrai jamais assez vous remercier pour tout votre amour. Merci de nous avoir construit ces vies heureuses. Merci d'être de si bons modèles, merci pour toutes ces belles valeurs inculquées, merci pour tout, je vous aime tant. Je pense être sur le bon chemin tant que je continuerai à vous rendre fiers.

Merci ma Camillou et ma Lilou, mes deux trésors, c'est indescriptible comme je vous aime. Merci d'être mes deux petites sœurs fabuleuses, merci pour cette confiance et cette complicité à toute épreuve, merci pour ce simple bonheur d'être ensemble. J'ai tellement de chance de vous avoir.

Merci mon Antoine, d'être ce que tu es, de partager ta vie avec la mienne, et d'avoir su te rendre indispensable. Merci pour ton amour et ton soutien, et ton humour infailible bien sûr ! Merci pour tous ces beaux moments déjà passés ensemble, et pour tous ceux à venir, tu seras mon plus beau voyage, j'en suis sûre.

Merci à toute ma famille et ma belle-famille d'être là, tout simplement.

Merci à mes grands-parents, Papi Albert, Mamie Andrée, et mes deux étoiles, Papi Jean et Mamie Tasie, vous avez tous les quatre fondé cette merveilleuse famille qui est la mienne, et vous veillez coûte que coûte sur elle. Merci pour tout le temps précieux passé en votre compagnie, merci pour votre amour.

Merci à tout le reste de ma grande famille, mon parrain, ma marraine, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines (les grands comme les petites !!), et toutes vos pièces rapportées exceptionnelles, pour votre amour et votre joie de vivre ! Merci pour ces liens si fort, et merci pour la nouvelle génération que vous nous tissez petit à petit, c'est formidable tant de bonheur ! J'ai hâte de pouvoir passer du temps avec vous tous.

Merci du fond du cœur à Nani, Billy, Franck, Alice, et vos moitiés Laura et Florian, ainsi que l'ensemble de ma belle-famille, de m'avoir accueillie à bras ouverts tout de suite ! Et une attention toute particulière à ma petite Jade que j'avais tellement hâte de serrer dans mes bras, le plus beau cadeau de thèse que l'on puisse avoir !

Merci à tous mes amis, d'enfance, de collègue, de lycée, des années médecine, de la Réunion, de Bordeaux, de voyage...Le monde est plus chouette avec vous !!

Merci ma Mimi, ma meilleure amie, ma sœur de cœur, ma sistah bestah, ma pipelette retardataire danseuse étoile préférée, hâte de te voir !

Merci ma Lucie pour cette amitié sans faille depuis l'enfance, pour ta confiance et pour tous nos beaux souvenirs, vivement les prochains !

Merci ma Clemouche, mon Enorme, et merci mes colocos baby love, ma Lisouille padoue et ma Karimouche, que dire à part que vous me manquez et que je vous adore ?! Merci pour ces fous-rires à n'en plus finir et tous ces petits bonheurs du quotidien, qu'on est bien ensemble !

Merci mes chicas guapas, Lucie, Alex et Blanblan, pour notre belle aventure madrilène et tous les moments de folie qui ont suivis ! Les moments partagés ensemble sont chers à mon cœur.

Merci ma Jujuuuuu pour ta spontanéité et ton pep's, que je suis contente de t'avoir eue un peu avec moi sur notre belle île, tu resteras toujours ma plus belle cucaracha !

Merci à tous mes autres copains d'externat, tous plus beaux et fous les uns que les autres, merci pour votre bonne humeur, vos idées géniales, pour toutes nos vacances/weekend ski/soirées/séances de révisions intensives/séances sport/raquettes party et j'en passe : Merci Agathe et Benoit, Loup, Violette et Xavier (et Blanche, tu fais partie du groupe !), Antoine et Camille (et ??), Marion, Marine, Camille et Yann, Pauline, Marion, Thibaut, Clara, Thimothée... je suis sûre que j'oublie des personnes superbes, mais le cœur y est !

Et après l'externat, voilà les copains d'internat ! Alors merci évidemment à mes colocos de corazón, Juliette, Thomasin et Alex, et à Julie et Francine, pour ces beaux moments passés ensemble, merci d'avoir été ma nouvelle famille réunionnaise.

Merci à toute la bande de dalons qui va avec bien sûr : John et Pauline, Coline et Sam, Digé et Christian et leurs merveilleux Joy et Jared, Maeva et Manu, Diane et Baptiste, Muss et Bénédicte, Meryll et Clément, Felix et la coloc de l'amour, Blandine, Rapahelle etc...Oté, merci zot'tout', mi aime a ou les copains !

Spéciale dédicace à mon petit Quentinou adoré, je suis sûre qu'on arrivera à te faire revenir sur le caillou, la rondavelle a besoin de nous !

Merci à Marie et Benoit, parce que déjà sans vous, je ne connaîtrais pas mon pêcheur préféré, et puis aussi pour tous ces moments super chouettes passés ensemble, quelle belle rencontre ! Et merci au reste de la troupe, Alice, Francky, Lulu et Chouch, pour ces belles soirées !

Merci à Marie-Ange et Pauline, mes deux merveilleuses co-internes, qui m'ont rendu le retour en métropole plus doux...sans oublier le reste de mes superbes co-internes de Bordeaux, Juliette, Louis, Chloé, Théo, Thomas, Louis, JS et tous les autres...Hâte de refaire la fête avec vous tous !

Tu pensais que je t'avais oubliée ? Mais noon ma Clémence, comment oublier ma partenaire préférée des Grands Chênes ? Ma « deuxième meilleure amie », incroyable d'être si proches si vite...Merci pour ta bonne humeur éternelle !

Merci à tous mes autres co-internes, avec qui j'ai eu plaisir de partager du temps, Pedro, Maxime, Shaffey, Antoine, Florian, Martin, Joana, Victor, Marion, Alexandre...et tous les autres !

Merci aux marcillois, mes amis d'enfance, fidèles au poste : Juliette, Anne, Rémi, Nicolas, Mathieu, Caco, Doda...et à vos parents si attentionnés bien sûr !

Sans oublier mes amies d'école, de collège, de lycée, éloignées par la distance, mais pas par la pensée : Jessika, Valentine, Sophie, Olivia, Cassandre, Agathe et Estelle...merci pour ces belles années !

Last but not least, merci les Elders d'être ce groupe formidable dans lequel on se sent bien !! Trop chouette de vous avoir tous rencontrés ! Et aux autres belles rencontres de Bordeaux, Juliette, Maxime, Gabriel, Martin, Loris et le reste de la coloc des Alouettes...Qui a dit que l'accueil bordelais n'était pas chaleureux ?!

Bien sûr, je ne pourrais être neurologue sans l'aide des formidables médecins que j'ai eu la chance de rencontrer tout au long de mon parcours, alors merci à tous ! Merci à la superbe équipe de neurologie et des maladies rares de St-Pierre, Ariane, Gwenaëlle, Patrice, Cyril, Antoine, Thomas, Gabriel, et à tous les soignants dévoués avec qui j'ai un immense plaisir à travailler ! Merci à l'équipe de neuroradiologie de St-pierre, de gériatrie de St-Joseph, de neuromusculaire et d'inflammatoire de Bordeaux, à Idoïa et Amandine et aux autres assistants bordelais au top, à l'équipe des Grands-Chênes...Merci pour votre temps et votre enseignement.

Enfin, merci à tous ceux que j'ai oublié, à tous les copains de cours, de vacances, d'erasmus, de voyage, les personnes qui ont été importantes quelques jours, mois ou années, merci d'avoir été là, pour m'aider à mieux tracer ma route et à réaliser mes rêves.





# TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION GENERALE .....	13
A.	Généralités sur la maladie d'Alzheimer.....	13
1.	La maladie d'Alzheimer.....	13
2.	Le Concept « Mild Cognitive Impairment » (MCI).....	16
a)	Épidémiologie du MCI.....	16
b)	Critères diagnostiques : du MCI à la MAP .....	18
c)	Anatomopathologie du MCI .....	25
B.	Biomarqueurs de la Maladie d'Alzheimer Prodromale .....	27
1.	Les tests neuropsychologiques .....	27
a)	Évaluation cognitive globale.....	28
b)	Atteinte mnésique .....	28
c)	Atteinte du langage .....	30
d)	Atteinte dysexécutive .....	31
e)	Atteinte attentionnelle .....	31
f)	Atteinte visuospatiale.....	31
g)	Résumé des tests neuropsychologiques.....	34
2.	Les biomarqueurs du LCR.....	35
3.	L'imagerie morphologique et fonctionnelle .....	35
a)	Imagerie morphologique .....	35
b)	Imagerie fonctionnelle.....	37
c)	Imagerie amyloïde et tau.....	38
4.	Autres biomarqueurs utilisés dans la MAP .....	39
5.	Résumé des biomarqueurs .....	39
C.	Atteinte visuospatiale : Intérêt des explorations visuelles complexes.....	41
II.	ALZHEIMER ET EXPLORATIONS VISUELLES COMPLEXES.....	43
A.	Recherche visuelle.....	43
1.	Stade Démence d'Alzheimer .....	43
a)	Déficits attentionnels .....	43
b)	Défaut de traitement de l'information visuelle.....	49
2.	Stade Maladie d'Alzheimer Prodromale .....	51
B.	Exploration visuelle .....	52

1.	Stade Démence d'Alzheimer .....	53
2.	Stade Maladie d'Alzheimer Prodromale .....	56
III.	PARTIE II DE L'ETUDE LYLO .....	62
A.	Rationnel des explorations visuelles complexes : objectifs LYLO II .....	62
B.	Matériels et méthodes .....	64
1.	Schéma de l'étude .....	64
2.	Critères d'éligibilité .....	64
a)	Groupe « Maladie d'Alzheimer Prodromale » .....	64
b)	Groupe « Maladie d'Alzheimer » .....	65
c)	Groupe « Témoins » .....	65
3.	Critères d'exclusion .....	66
4.	Procédure de l'étude .....	66
5.	Bilan neuropsychologique .....	66
6.	Bilan oculométrique .....	68
a)	La tâche de recherche visuelle .....	68
b)	Les stratégies d'exploration et la curiosité .....	69
7.	Critère de jugement .....	70
8.	Analyses statistiques .....	71
C.	Résultats .....	72
1.	Population de l'étude : .....	72
2.	Bilan neuropsychologique .....	75
a)	Comparaisons groupe MAP / groupe contrôle .....	76
b)	Comparaisons groupe MAP / groupe MA .....	76
3.	Bilan oculométrique : explorations visuelles complexes .....	76
a)	Tâche de recherche visuelle (recherche d'item) .....	76
b)	Test de curiosité .....	79
c)	Exploration d'images insolites .....	81
d)	Exploration de visages .....	83
IV.	DISCUSSION .....	85
A.	Synthèse des résultats .....	85
B.	Limites de l'étude et comparaisons à la littérature .....	86
C.	Conclusion .....	90
V.	LISTE DES ABREVIATIONS .....	92
VI.	BIBLIOGRAPHIE .....	94

VII.	RESUME.....	107
VIII.	ABSTRACT.....	108
IX.	SERMENT D'HIPPOCRATE.....	109



## **I. INTRODUCTION GENERALE**

### **A. Généralités sur la maladie d'Alzheimer**

#### **1. La maladie d'Alzheimer**

La définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de la « démence » : « La démence est un syndrome, généralement chronique ou évolutif, dans lequel on observe une altération de la fonction cognitive plus importante que celle que l'on pourrait attendre du vieillissement normal. Elle affecte la mémoire, le raisonnement, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprentissage, le langage et le jugement. La conscience n'est pas touchée. »

Au vu de l'allongement de l'espérance de vie moyenne dans le monde, la prévalence mondiale de la démence est en augmentation continue ; elle atteint environ 5 à 7% de la population mondiale de 60 ans (1) (2).

Désormais, le terme de « démence » n'est plus utilisé, on lui préfère le terme de « Trouble Cognitif Majeur » (TCM), s'opposant au « Trouble Cognitif Léger » (« *Mild Cognitive Impairment* », MCI), termes décrits dans le DSM-V de l'*American Psychiatric Association* (3). Le TCM correspond à une altération cognitive entraînant une perte d'autonomie (anciennement « démence »), alors que le MCI correspond à une réduction des capacités cognitives, mais insuffisante pour entraîner une perte d'autonomie.

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus commune de TCM, représentant 60 à 70% des cas d'après les chiffres de l'OMS, ce qui en fait un problème de santé publique majeur. D'après les derniers chiffres de l'INSERM et le rapport de l'OMS sur la MA (4), cette pathologie affecte plus de 35,6 millions de personnes dans le monde ; environ 900000 personnes en France, dont deux tiers de femmes, et 33000 de moins de 60 ans. On rapporte 225000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année en France, et 7,7 millions dans le monde.

La maladie d'Alzheimer, décrite pour la première fois en 1906 par le Dr Aloïs Alzheimer, est une pathologie neurodégénérative lentement évolutive, apparaissant en milieu ou fin de vie, et entraînant un déclin progressif des fonctions cognitives (5) (6) (7).

Les critères diagnostiques de cette maladie ont évolué au fil du temps. On a longtemps utilisé les **critères diagnostiques du *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-***

***Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA), datant de 1984 (6). Ces critères reposaient sur deux principes fondamentaux :**

- Le diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer ne pouvait être désigné que comme « probable » tant que le patient était vivant, et ne pouvait être rendu certain qu'après confirmation anatomopathologique post-mortem : mise en évidence de dégénérescence de cellules neuronales spécifiques, de dépôts de plaques amyloïdes et d'amas neurofibrillaires cérébraux (notamment dans les structures limbiques du lobe temporal médian (hippocampes et cortex entorhinal), et les cortex associatifs des lobes frontaux, temporaux et pariétaux).
- Le diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer ne pouvait être posé que lorsque la maladie était assez avancée pour causer une altération fonctionnelle significative, et ainsi correspondre à une démence.

Le diagnostic ante-mortem a ainsi longtemps reposé sur l'association de critères cliniques d'inclusion et d'exclusion, avec une corrélation clinique-anatomopathologique acceptable. Ainsi, le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable pouvait être posé lorsque les patients présentaient un déficit cognitif impliquant au moins deux domaines cognitifs distincts (mnésique, phasique, praxique, gnosique, ou exécutif), et suffisamment sévère pour altérer les activités de la vie quotidienne. Ces altérations devaient également constituer un changement par rapport au niveau de performance antérieur (rupture avec l'état antérieur). Il fallait également exclure d'autres étiologies neurologiques ou psychiatriques pouvant être à l'origine du déclin fonctionnel (8).

Pour la majorité des patients, le symptôme initial rapporté était une atteinte de la mémoire épisodique, puis d'autres domaines cognitifs venaient à s'altérer (fonctions exécutives, langage, fonctions visuospatiales...) (7).

La maladie d'Alzheimer était donc surtout diagnostiquée au stade de démence, phase terminale de la maladie (correspondant désormais au TCM).

Par la suite, des études longitudinales ayant suivi des patients souffrant de formes autosomiques dominantes de la maladie, ainsi que d'autres études prospectives ou rétrospectives de patients porteurs d'une maladie d'Alzheimer de forme non génétique, ont suggéré que la maladie puisse débuter plusieurs années (10 à 15 ans) avant que le diagnostic ne soit posé, voire même avant que le début des symptômes ne soit détectable cliniquement (9) (10) (11) (12) (13) (14). Ces études ont alors montré que le diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer était précédé d'un stade préclinique d'au moins 2 ans (15), détectable à l'aide de tests psychométriques (16), d'imageries cérébrales morphologiques et fonctionnelles (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27).

Des études anatomopathologiques ont également décrit la présence de lésions neuropathologiques chez des patients pré-symptomatiques (28).

Tous ces éléments, « biomarqueurs » de la maladie d'Alzheimer, arguments en faveur de processus pathologiques sous-jacents antérieurs à l'apparition de la démence, ont amené l'hypothèse d'un continuum entre phase pré-déméntielle et démence d'Alzheimer (29).

La découverte de ce continuum a permis de faire progresser les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer. Actuellement, **les critères diagnostiques les plus récents** sont les **critères NIA-AA** (29) **et les critères IWG-2** (30), permettant de poser un diagnostic de maladie d'Alzheimer plus précocement.

Ce continuum clinique est d'un intérêt primordial sur le plan des perspectives thérapeutiques potentielles.

En effet, les thérapeutiques jusqu'alors utilisées dans la maladie d'Alzheimer, notamment les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les antagonistes des récepteurs NMDA, ont montré un bénéfice clinique modeste, à contrebalancer à leurs effets indésirables potentiels et à leur coût, ayant motivé l'État français à les dé-rembourser au cours de l'été 2018.

Les perspectives de mettre au point des traitements modifiant le cours évolutif de la maladie d'Alzheimer reposent sur une instauration la plus précoce possible au cours du processus physiopathologique de la maladie, lorsque les lésions sont encore limitées en nombre et en extension dans le tissu cérébral (5) (31), les traitements mis en place à un stade trop avancé de la maladie ne pouvant être pleinement efficaces.

En plus des perspectives thérapeutiques, la possibilité de poser un diagnostic précoce permettrait également de mieux répondre aux attentes des patients, ce diagnostic permettant une meilleure information sur le pronostic, une meilleure éducation thérapeutique, avec également la possibilité d'anticiper l'évolution clinique et de mettre en place des mesures médico-sociales adaptées plus rapidement.

Ainsi, l'enjeu actuel est de poser un diagnostic le plus précocement possible, en identifiant au mieux les transitions entre phase asymptomatique, phase symptomatique pré-déméntielle, et phase déméntielle débutante. Pour cela, il est nécessaire de mettre au point des critères diagnostiques précis et spécifiques, à l'aide de marqueurs (cliniques ou biologiques, d'imagerie...), afin d'identifier cette population à risque de développer une démence d'Alzheimer (stade TCM).

Ainsi, le « *Mild Cognitive Impairment* » (MCI) a été décrit, correspondant à ce stade de déclin cognitif pré-déméntiel (avant le TCM), nouvelle entité clinique pouvant être la cible d'essais cliniques (32).



## 2. Le Concept « Mild Cognitive Impairment » (MCI)

Le terme « *Mild Cognitive Impairment* » (MCI), fait initialement référence aux patients présentant un déclin cognitif supérieur à celui attendu pour l'âge et le niveau d'éducation, mais avec des capacités et une autonomie globalement préservées (33) (34). Cette absence d'altération des activités de la vie quotidienne est donc la principale différence avec le stade démentiel, et donc avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer selon les critères NINCDS-ADRDA de 1984.

### a) Épidémiologie du MCI

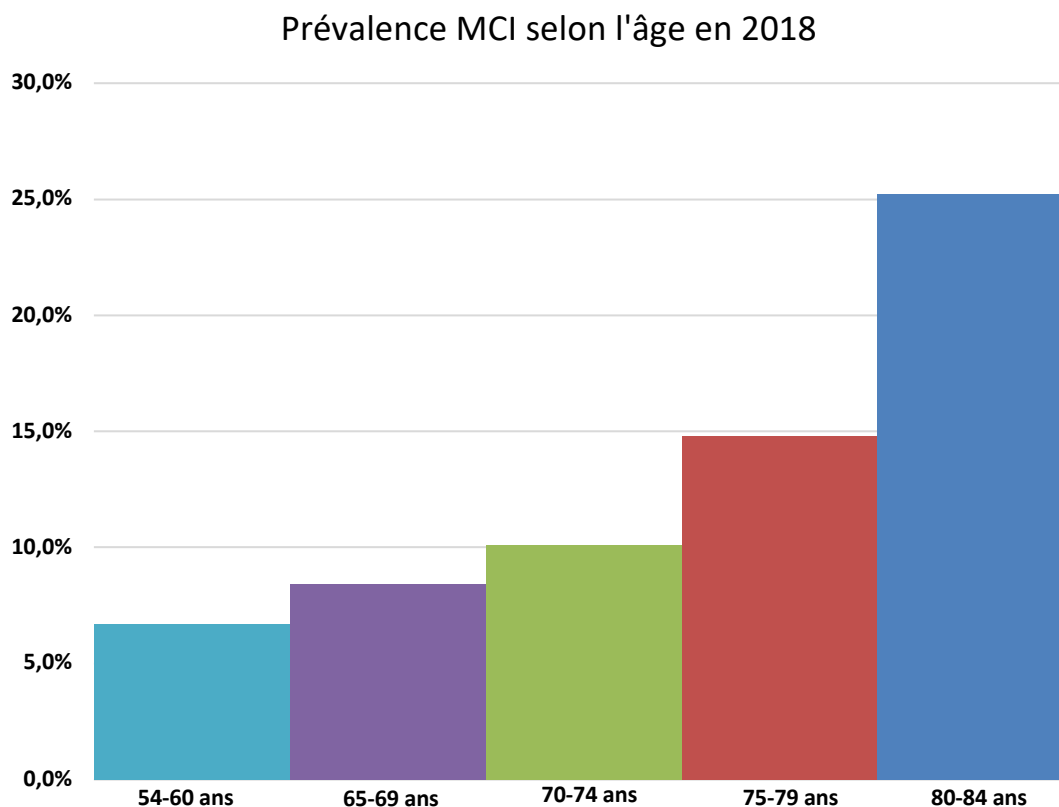
Sur le plan épidémiologique, les estimations de prévalence du MCI sont très variables selon les études, du fait des limites méthodologiques inhérentes à ce type de question posée et des types d'études mises en place (étude épidémiologique en population générale, ou recherche clinique réalisée en centre mémoire par exemple) et leur biais (biais de recrutement notamment).

D'après certaines études épidémiologiques menées en population générale, la prévalence du MCI atteint 3% à 19% chez les adultes de plus de 65 ans, avec une incidence de 8 à 58 pour 1000 habitants par an ; et un risque de développer un TCM de 11 à 33% après 2 ans (35).

Si l'on s'intéresse aux études cliniques réalisées en centres mémoires, les individus présentant un MCI montrent une progression vers un TCM (en règle générale une maladie d'Alzheimer) à un taux de 18 % par an (35). D'après les études de la *Mayo Clinic*, ce taux de progression du MCI vers un TCM serait de 12% par an, alors que le taux de progression d'un sujet non MCI vers un TCM serait de 1 à 2% par an ; après plusieurs années de suivi des patients MCI dans cette étude, environ 80% d'entre eux ont développé un TCM à 6 ans (8).

Les chiffres les plus récents restent ceux de l'équipe de Petersen *et al* de 2018 (36) (**Figure 1**). Dans cet article, la prévalence du MCI augmente avec l'âge : chez les patients âgés de 54 à 60 ans, elle est de 6,7% ; 8,4% pour les 65-69 ans ; 10,1% pour les 70-74 ans ; 14,8% pour les 75-79 ans ; et 25,2% pour les 80-84 ans. Le risque de développer un TCM chez les individus MCI de plus de 65 ans, après deux ans de suivi, est calculé à 14,9%. Le risque relatif de développer tout type de démence 2 à 5 ans après le diagnostic de MCI est de 3,3 par rapport à des témoins sains, et de 3 pour la démence d'Alzheimer en particulier. Plusieurs études (35) (36) rapportent en effet que plus de la moitié des patients MCI développeront un TCM dans les 5 ans ; les autres patients peuvent rester stables, ou redevenir « cognitivement sains ». Ainsi, 14,4% à 38% des patients MCI montrent un retour à une « cognition normale pour l'âge » à 2 ans de suivi. Cependant, ces patients présentent toujours un risque plus élevé que la population générale de développer par la suite à nouveau un MCI, voire un TCM. Les évolutions

spontanément favorables de certains patients MCI pourraient être expliquées par les autres facteurs affectant les performances cognitives chez les patients âgés, tels que l'éducation, les facteurs de risque vasculaire, l'état psychiatrique, les changements hormonaux, l'utilisation de médicaments anti cholinergiques...



**Figure 1 : Prévalence du MCI en population générale âgée de plus de 54 ans en 2018, d'après Petersen et al 2018 (36)**

Ainsi, malgré la variabilité des chiffres épidémiologiques selon les études, tous concordent sur la notion d'augmentation de la prévalence du MCI avec l'âge et avec un niveau plus bas d'éducation, et mettent en évidence que les patients MCI sont à plus haut risque de développer un TCM que les témoins sains appariés en âge (36) (37). Le MCI est ainsi un réel facteur de risque de démence : son identification précise pourrait permettre de mettre en place des mesures de prévention secondaire, notamment en contrôlant certains facteurs de risque (vasculaires par exemple), et pourrait également permettre des recherches thérapeutiques plus ciblées.

Parmi tous les patients présentant une plainte cognitive, il faut ainsi identifier les MCI pour les différencier des « plaintes cognitives isolées » et des TCM déjà évolués. Pour cela, afin de permettre un meilleur diagnostic, des critères de MCI ont été décrits, et ont également évolué au cours des dernières années, notamment grâce à l'amélioration des mesures cliniques et des biomarqueurs.

b) Critères diagnostiques : du MCI à la MAP

Le concept de « MCI » a initialement été introduit par l'équipe de Flicker *et al* en 1991, ainsi que par l'équipe de Petersen *et al* (*Mayo Clinic*) en 1999, afin de décrire initialement un stade transitionnel entre le vieillissement normal et la démence (34) (38).

Initialement, le MCI est décrit plutôt comme un syndrome cognitif amnésique, caractérisé par une atteinte de la mémoire épisodique essentiellement (39) (40).

Ainsi, les premiers critères diagnostiques utilisés comprennent :

- Une plainte mnésique isolée subjective,
- Une atteinte mnésique objectivable, avec des capacités mnésiques anormales pour l'âge (MMSE inférieur à 27/30 ou MoCA inférieure à 26/30 par exemple),
- Une autonomie conservée dans la vie de tous les jours,
- L'absence de démence.

Assez rapidement, dès la fin des années 90, on démontre que l'atteinte mnésique est communément associée à d'autres déficits cognitifs, chez des adultes âgés MCI, notamment une atteinte des fonctions exécutives ou du langage, et que ces atteintes peuvent être à l'origine de légères altérations des activités de la vie quotidienne. L'atteinte mnésique isolée est donc finalement peu commune chez les patients MCI. Ainsi, même lorsque le patient et son entourage ne rapportent qu'une plainte mnésique isolée, il est nécessaire de réaliser une évaluation cognitive complète afin de dépister d'autres troubles (41) (42) (43) (44) (45).

Une modification de la définition du terme MCI a donc été effectuée (46), afin de lui permettre d'englober des déficits cognitifs non mnésiques. Les nouveaux critères diagnostics plus généraux sont donc :

- Rupture avec l'état antérieur
- Déclin des fonctions cognitives
- Absence de démence = capacités fonctionnelles préservées

Ainsi, avec cette nouvelle définition, le MCI présente une grande hétérogénéité clinique et étiologique, et il devient évident que ce stade MCI n'est pas toujours une forme pré-démentielle de la maladie d'Alzheimer. Il peut ainsi être secondaire à d'autres affections neurodégénératives (notamment démence à corps de Lewy, démence fronto-temporale, démence vasculaire), ou à d'autres processus pathologiques, parfois même réversibles (autres affections neurologiques, systémiques ou psychiatriques).

Il est alors proposé de différencier plusieurs sous-types cliniques de MCI, faisant suspecter différentes étiologies (**Figures 2 et 3**) (8) (35) (47) (48) (49) (50). Cette classification aide alors à caractériser les stades prodromaux de plusieurs types de démences, pour pouvoir poser des diagnostics spécifiques plus précoces, et ainsi développer des thérapies appropriées (31).

Les différents sous-types de MCI décrits dès 2001 sont :

- Lorsque les symptômes initiaux du MCI sont des troubles mnésiques (de la mémoire épisodique), on parle de MCI amnésique (**a-MCI**).
- Lorsque d'autres domaines cognitifs sont aussi affectés (langage, visuospatial, dysexécutif...), on peut alors parler de MCI amnésique multidomaine (**md-MCI+a**) ou de MCI multidomaine non amnésique (**md-MCI-a**) s'il n'y a pas de trouble de la mémoire associé
- Plus rarement, on parle de MCI unidomaine non amnésique (**sd-MCI**) lorsqu'il n'y a qu'une sphère cognitive affectée, sans trouble mnésique.

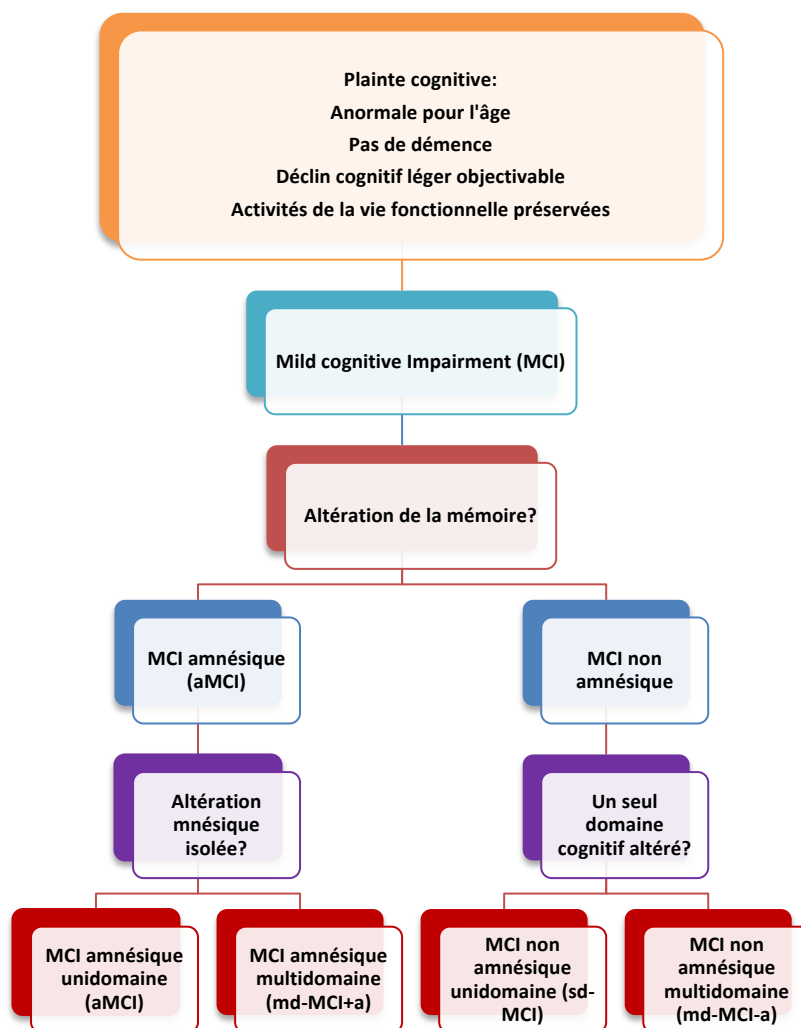
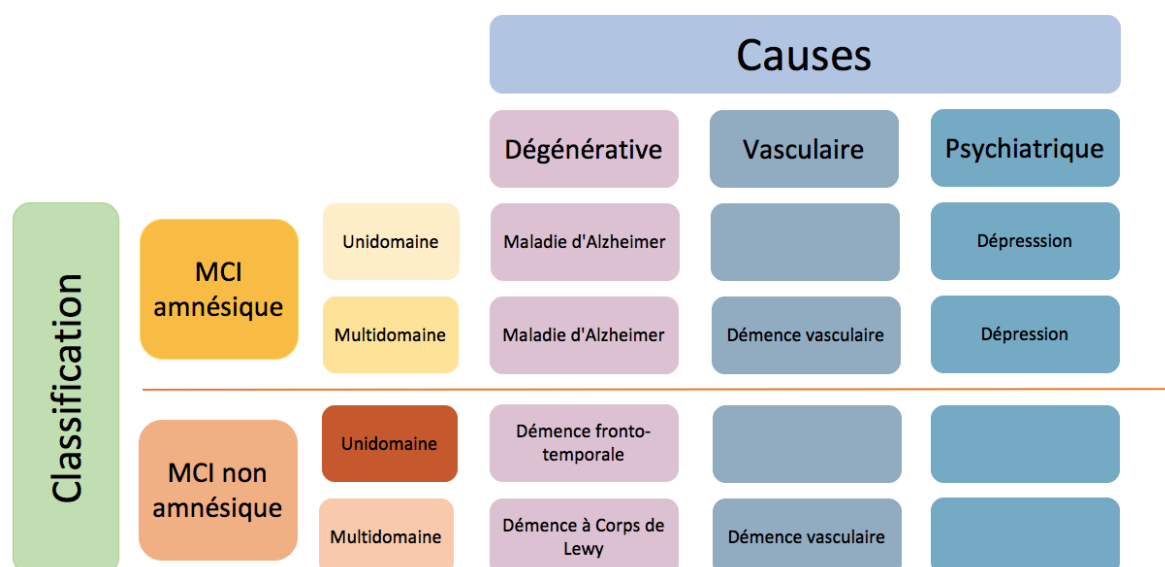


Figure 2 : Arbre décisionnel diagnostique des sous-types MCI, d'après Petersen et al (8)



**Figure 3 : Classification des différents sous-types de MCI selon les étiologies sous-jacentes les plus probables, d'après Gauthier et al (35)**

Parmi les différents sous-types de MCI décrits, la forme a-MCI est la plus fréquemment étudiée, correspondant au plus important sous-groupe de patients MCI. Ses critères diagnostiques sont les suivants (8) (35) :

- Plainte mnésique subjective, préférentiellement confirmée par l'entourage, avec notion de rupture avec l'état antérieur
- Altération mnésique objectivée, en comparaison à des sujets sains appariés en âge et en niveau éducatif : utilité des tests neuropsychologiques
- Fonctionnement cognitif global conservé : peu d'atteinte d'autre domaine cognitif
- Activités de la vie quotidienne largement intactes. Il peut y avoir des inconvénients minimes du fait de l'atteinte mnésique, mais insuffisamment sévères pour constituer une incapacité.
- Patient non dément cliniquement

Ainsi, le phénotype clinique a-MCI, avec une atteinte mnésique au premier plan, est celui qui s'approche le plus de celui de la maladie d'Alzheimer, sans impact sur les activités de la vie quotidienne. Il a donc longtemps été considéré comme la phase pré-démentielle de la maladie d'Alzheimer (7) (46) (47) (48) (49). Les patients a-MCI sont à haut risque de progression vers une démence d'Alzheimer : taux de progression vers le TCM de 10 à 15% par an, contre 1 à 2% chez les témoins sains. Après 6 ans de suivi, 80% des a-MCI développent une démence d'Alzheimer (48).

Cependant, il faut bien retenir que toutes les formes de MCI peuvent évoluer vers une démence d'Alzheimer.

Finalement, tout ceci supporte l'hypothèse d'une phase préclinique de la maladie d'Alzheimer, avec accumulation durant plusieurs années de changements neuropathologiques, finissant par être suffisamment importants pour entraîner des lésions neuronales et synaptiques, permettant l'expression clinique du MCI (51).

Ainsi, le concept de « **MCI dû à la maladie d'Alzheimer** » a été proposé pour définir des critères permettant d'identifier ces patients symptomatiques mais non déments, pour qui le mécanisme physiopathologique sous-jacent principal du trouble cognitif est la maladie d'Alzheimer (d'autres facteurs de risque pouvant coexister bien sûr) : phase symptomatique pré-démontielle de la maladie d'Alzheimer.

Ces critères reposent sur une évaluation clinique détaillée, permettant de préciser des critères cliniques, cognitifs et fonctionnels :

- Rupture avec l'état antérieur
- Degré d'altération cognitive anormal pour l'âge, dans un ou plusieurs domaines
- Capacités fonctionnelles préservées
- Absence de démence
- Pas d'autre cause de déclin cognitif retrouvée (vasculaire, traumatique, autres causes médicales...)
- Preuve si possible d'un déclin cognitif lent et progressif
- Rechercher des antécédents compatibles avec un Alzheimer familial

Toujours dans le but de préciser au maximum le diagnostic de maladie d'Alzheimer pré-démontielle, plusieurs études se sont alors intéressées à des biomarqueurs, qui seraient des témoins des mécanismes physiopathologiques de cette maladie d'Alzheimer (37) (52), et permettraient de mieux spécifier ce MCI dû à la MA : neuroimagerie anatomique (53) et fonctionnelle (54), marqueurs moléculaires (55)... Ils seront définis plus précisément ci-après.

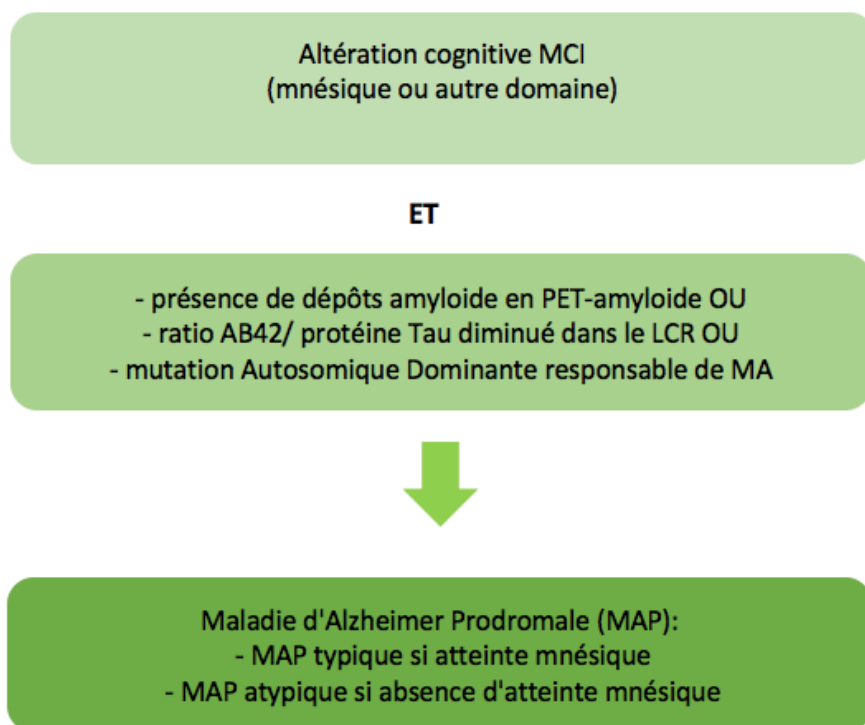
*L'International Working Group (IWG) for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease*, propose ainsi de nouveaux critères destinés à la recherche, incluant une meilleure définition du phénotype clinique ainsi que ces biomarqueurs pathologiques d'Alzheimer, permettant d'identifier les patients présentant une « **Maladie d'Alzheimer Prodromale** » (MAP). Ils ne considèrent plus la maladie d'Alzheimer uniquement comme une entité clinico-pathologique mais aussi une entité clinico-biologique.

Ces critères de recherche, écrits en 2007 (**IWG-1**) (56), puis révisés en 2010 (**Critères de Dubois 2010**) (49) (57), associent:

- Un **syndrome amnésique** : atteinte de la mémoire épisodique de type hippocampique (altération du rappel libre, non améliorée par l'indiciage) n'interférant pas avec les activités de la vie quotidienne et insuffisamment sévère pour parler de démence (ou TCM)
- La présence **d'au moins un biomarqueur anormal, topographique** (atrophie du lobe temporal médian à l'IRM ou hypométabolisme au TEP-FDG), **ou biomarqueur physiopathologique moléculaire** (diminution du ratio A $\beta$ 42/Tau dans le LCR, ou dépôts amyloïdes au TEP-amyloïde), témoins des changements pathologiques liés à la maladie d'Alzheimer.

Ces critères sont ensuite révisés en 2014 (**IWG-2**) (**Figure 4**), toujours par l'équipe de Dubois *et al* (30), permettant désormais de diagnostiquer une MAP en présence d'une altération cognitive mnésique ou affectant d'autres domaines, et en présence soit de dépôts amyloïdes en PET-amyloïde, soit d'un ratio A $\beta$ 42/Tau diminué dans le LCR, soit d'une mutation autosomique dominante responsable de maladie d'Alzheimer (PSEN1, PSEN2, APP). Ils précisent également les formes « MAP typiques » (avec atteinte mnésique) et « MAP atypiques » (pas d'atteinte mnésique, autre atteinte cognitive, notamment variants frontaux, postérieurs ou logopéniques). Ils décrivent également une forme « MAP mixte », avec un phénotype clinique de MAP typique ou atypique, au moins un biomarqueur pathologique (LCR ou PET-amyloïde), et une preuve clinique ou biologique d'un trouble coexistant (comme un syndrome parkinsonien, ou des lésions cérébro-vasculaires).

Les biomarqueurs utilisés pour le diagnostic ne sont donc plus que les biomarqueurs physiopathologiques. Les biomarqueurs topographiques restent utilisés uniquement pour le suivi évolutif de la maladie.



**Figure 4 : Arbre diagnostique de Maladie d'Alzheimer Prodromale selon les critères IWG-2 (30)**

Ainsi, avec ce nouveau concept de « Maladie d'Alzheimer Prodromale » (MAP), les patients diagnostiqués MAP sont reconnus comme déjà porteurs de la maladie d'Alzheimer, à un stade pré-déméntiel, voués à évoluer vers un TCM ; contrairement aux patients qui étaient auparavant diagnostiqués a-MCI, et qui étaient donc considérés uniquement comme « à risque » de développer une maladie d'Alzheimer.

Ces critères permettent donc de reconnaître la maladie d'Alzheimer *in vivo*, dès le stade prodromal, permettant ainsi de poser un diagnostic de maladie d'Alzheimer indépendamment de la sévérité des déficits cognitifs et fonctionnels.

De manière parallèle aux critères de recherche IWG-1 et IWG-2, en 2011, le **National Institute on Ageing-Alzheimer's Association (NIA-AA)** propose également de nouveaux critères de recherche pour le « MCI dû à la maladie d'Alzheimer » (MCI-AD) (29) (58) (59).

Ces critères prennent en compte une rupture avec l'état antérieur, avec atteinte cognitive dans n'importe quel domaine, la préservation de l'autonomie (pas de démence), et une combinaison de biomarqueurs amyloïdes (A $\beta$ 42 dans le LCR ou PET-amyloïde) et de biomarqueurs « d'atteinte neuronale » (atrophie sur l'IRM, protéine Tau dans le LCR, hypométabolisme temporo-pariétal sur le PET-FDG).



Ils permettent une nouvelle classification (**Tableau 1**) :

- MCI peu vraisemblablement lié à la maladie d'Alzheimer : critères cliniques de MCI, mais biomarqueurs normaux
- MCI très vraisemblablement lié à la maladie d'Alzheimer : MCI clinique et biomarqueurs amyloïdes et biomarqueurs d'atteinte neuronale anormaux
- Probabilité intermédiaire de MCI dû à la maladie d'Alzheimer : uniquement un biomarqueur disponible anormal (amyloïde ou d'atteinte neuronale)
- « Non informatif » si les biomarqueurs ne sont pas disponibles, conflictuels, ou indéterminés

Il faut également éliminer d'autres causes possibles de troubles cognitifs si possible (vasculaires, traumatiques, iatrogènes...)

Par la suite, l'équipe de *Petersen et al* propose le terme « MCI suspected-non Alzheimer's Pathology » (MCI sNAP) en cas de MCI clinique, avec marqueurs amyloïdes négatifs mais marqueurs d'atteinte neuronale positifs.

Diagnostic	Probabilité de maladie d'Alzheimer	Biomarqueur Amyloïde (PET ou LCR)	Biomarqueur de Lésions neuronales (protéine Tau, PET-FDG, IRM)
MCI clinique	Non informatif	Indéterminés/Non disponibles/ Conflictuels	Indéterminés/Non disponibles/ Conflictuels
MCI dû à la MA - probabilité intermédiaire	Intermédiaire	Positif	Non disponible
MCI dû à la MA - probabilité intermédiaire	Intermédiaire	Non disponible	Positif
MCI peu vraisemblablement lié à la MA	Basse	Négatif	Négatif
MCI supposé non lié à la MA	Basse	Négatif	Positif
MCI très vraisemblablement lié à la MA	Haute	Positif	Positif

**Tableau 1 : Critères de recherche NIA-AA pour le MCI dû à la Maladie d'Alzheimer (29)**

Il existe ainsi plusieurs critères de recherche clinique distincts, de Maladie d'Alzheimer Prodromale (MAP) ou de *Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer Disease* (MCI dû à la MA : MCI-AD).

Les critères IWG-1 permettent de catégoriser plus d'individus comme étant « MAP », puisqu'ils se contentent du biomarqueur neuronal le plus disponible (l'IRM), mais sont moins précis pour prédire la conversion vers une démence d'Alzheimer.

Les critères IWG-2 et NIA-AA sont plus performants pour détecter des individus qui développeront un TCM (60).

En pratique clinique, l'utilisation combinée des marqueurs amyloïdes et d'atteinte neuronale comme dans les critères NIA-AA permet le diagnostic le plus précis. Pour les essais cliniques, il faut ainsi préférer les critères IWG-2 ou NIA-AA avec MCI très vraisemblablement liée à une maladie d'Alzheimer, puisqu'un fort taux de conversion est nécessaire.

**Ainsi, les derniers critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, en utilisant des critères cliniques mais aussi des biomarqueurs, permettent désormais des diagnostics spécifiques plus précoces, à une phase prodromale, avant le stade de démence, ce qui est particulièrement intéressant pour les essais thérapeutiques, indispensables devant ce problème de santé publique.**

On décrit même désormais une phase « préclinique » de la maladie d'Alzheimer (59), caractérisée par la présence de certains biomarqueurs (notamment dépôts amyloïdes et protéine tau), chez des individus totalement asymptomatiques, des années avant le début du déclin cognitif.

Ces critères restent cependant des **critères de recherche**, et il faut rester prudent quant à leur utilisation en pratique clinique : en effet, chez des individus présentant des biomarqueurs amyloïdes et d'atteinte neuronale suggestifs d'une maladie d'Alzheimer sous-jacente, plus de 40% restent non déments après 3 ans de suivi. En dehors de la recherche, le dépistage systématique de la MA préclinique chez les patients âgés asymptomatiques n'est pas recommandé actuellement, devant le manque de thérapeutiques curatives à proposer.

c) Anatomopathologie du MCI

Sur le plan anatomopathologique, plusieurs études post-mortem ont montré la présence des lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer au niveau cérébral, dès les phases précoces, précliniques et prodromales.

En comparant des patients MCI avec des patients déments et des patients sains, il a été retrouvé ces dépôts pathologiques de maladie d'Alzheimer, dépôt amyloïdes (amyloïdo-pathie) et amas neurofibrillaires (tau-pathie) dans les lobes temporaux médians, à des taux intermédiaires chez les patients MCI, et cette accumulation amyloïde était déjà associée aux performances mnésiques chez les individus MCI (7) (33). Il a également été démontré d'autres marqueurs de dégénérescence neuronale, tels que des pertes synaptiques et neuronales (46).

Ces modifications neuropathologiques ont également été mises en évidence dans d'autres régions cérébrales chez les sujets MCI, notamment les aires cérébrales postérieures, temporo-pariétales postérieures et occipitales, dont les aires visuelles associatives notamment (61). Ces changements pouvaient même survenir avant l'atteinte temporelle.

Enfin, ces lésions neuropathologiques ont été retrouvées en post-mortem chez des patients qui ne présentaient qu'une plainte cognitive subjective (13).

Une étude anatomopathologique cérébrale post-mortem réalisée par l'équipe de *Price et Morris et al* (12), a mis en évidence la présence d'amas neurofibrillaires chez des sujets sains, cette charge lésionnelle se majorant avec l'âge. Chez les sujets malades, les plaques amyloïdes semblaient accélérer cette tau-pathie (amas neurofibrillaires) liée à l'âge, qui était sinon relativement lente en l'absence de plaques. Ces lésions semblaient s'accumuler durant une quinzaine d'années avant d'entraîner une perte neuronale et synaptique, à l'origine du déclin cognitif symptomatique (28).

Ainsi, la présence de ces lésions de maladie d'Alzheimer chez des patients asymptomatiques ou paucisymptomatiques supporte l'hypothèse de stades précliniques et prodromaux de la MA.

Braak *et al* ont ainsi décrit la « classification de Braak », stadification évolutive anatomopathologique de la maladie d'Alzheimer (62) (63) (64). Ils rapportent ainsi l'apparition initiale des lésions amyloïdes, d'abord diffuses, puis sous forme de plaques amyloïdes focales. Ensuite, apparition de la tau-pathie, semblant mieux corrélée aux symptômes cliniques, évoluant selon le pattern topographique suivant :

- Stades I et II : tau-pathie dans la région trans-entorhinal, asymptomatique cliniquement.
- Stades III et IV : tau-pathie en région limbique (hippocampes, amygdales), associée aux premiers symptômes d'apparition insidieuse
- Stades V et VI : tau-pathie dans les régions associatives du néocortex, avec une maladie d'Alzheimer évidente cliniquement.

## **B. Biomarqueurs de la Maladie d'Alzheimer Prodromale**

Afin de permettre un diagnostic plus précoce de la maladie d'Alzheimer, les critères reposent désormais sur des données cliniques, mais également sur des biomarqueurs paracliniques, d'imagerie ou biologiques. Un biomarqueur, clinique ou paraclinique, est une caractéristique biologique liée à un processus normal ou non, permettant de mettre en évidence la présence de ce processus. Les biomarqueurs de la MA sont donc des indicateurs du processus pathologique évolutif. Ces biomarqueurs semblent ainsi présents à tous les stades du continuum, dès la maladie d'Alzheimer préclinique, puis la phase prodromale, et enfin lors de la démence avec perte d'autonomie (TCM). Pour être validés, ces biomarqueurs doivent prouver leur validité analytique, leur validité clinique et leur utilité clinique. La présence de ces biomarqueurs est donc en faveur d'une évolution vers une démence d'Alzheimer, et certains peuvent même être des facteurs de risque d'évolution rapide vers cette démence. Nous allons maintenant détailler ces différents biomarqueurs cliniques et paracliniques.

### **1. Les tests neuropsychologiques**

Sur le plan clinique, l'évaluation neuropsychologique a évidemment un rôle fondamental dans l'analyse de l'évolution cognitive de ces patients.

De nombreux tests neuropsychologiques sont disponibles pour évaluer différents domaines cognitifs : orientation, langage, mémoire, attention, fonctions exécutives, capacités visuospatiales, fonctions sensorimotrices, humeur, personnalité... Cependant, l'approche psychométrique peut parfois être problématique, les performances pouvant être affectées par de nombreux autres facteurs que l'état cognitif : niveau d'éducation, âge, contexte culturel, déficits sensitivomoteurs, maladies associées... Des évaluations répétées sont nécessaires pour permettre un suivi évolutif.

Dès les phases précoces (7) (9) (16) (38) (43) (46), chez les individus « cognitivement sains », de moins bonnes performances psychométriques sont associées à un risque ultérieur de maladie d'Alzheimer prodromale, puis de démence d'Alzheimer. Cette altération concerne le fonctionnement cognitif dans sa globalité, tous les domaines ne sont pas atteints de manière simultanée. De manière générale, une atteinte cognitive plus sévère au stade précoce (MAP), est en faveur d'une évolution plus rapide vers un TCM (46). Différentes études ont montré une longue période de déclin cognitif lentement progressif, pouvant évoluer déjà 10 ans avant le stade de TCM, avec une accélération marquée de ce déclin quelques mois avant le début de la démence (59) (65). Ainsi, un déclin cognitif brutal chez un sujet âgé est un meilleur

indicateur de début imminent de démence que des capacités mnésiques pauvres mais stables. Par ailleurs, selon le sous-type phénotypique de MAP, différents profils évolutifs sont décrits.

Ainsi, l'évaluation neuropsychologique peut servir de marqueur diagnostique, mais également de marqueur pronostique évolutif, certains tests psychométriques ayant la même valeur prédictive de conversion du stade MCI vers la démence d'Alzheimer que certains biomarqueurs LCR et IRM (66).

Une chronologie de l'atteinte cognitive a été décrite (65), avec initialement l'atteinte des structures du lobe temporal médian entraînant une altération de la mémoire épisodique ; puis la dissémination pathologique aux associations corticales des lobes temporaux, frontaux et pariétaux, entraînant alors un défaut de connectivité corticale, responsable d'un déficit en mémoire sémantique, d'une altération des fonctions exécutives, d'un déficit attentionnel, visuospatial et visuoperceptif. Cette évolution est cependant variable d'un individu à l'autre, et l'asymétrie dans les performances cognitives (atteinte préférentielle d'un domaine cognitif plutôt qu'un autre) semble être un marqueur précoce de la maladie d'Alzheimer, contrairement à un déficit cognitif plus global lié à l'âge.

a) Évaluation cognitive globale

Concernant **l'évaluation cognitive globale**, le *MMSE* (67) est souvent utilisé, avec un cutt-off de 27/30, mais il est souvent normal au stade de Maladie d'Alzheimer Prodromale précoce, et le test de la *MoCA* s'avère plus sensible (35) (cut-off de 26/30).

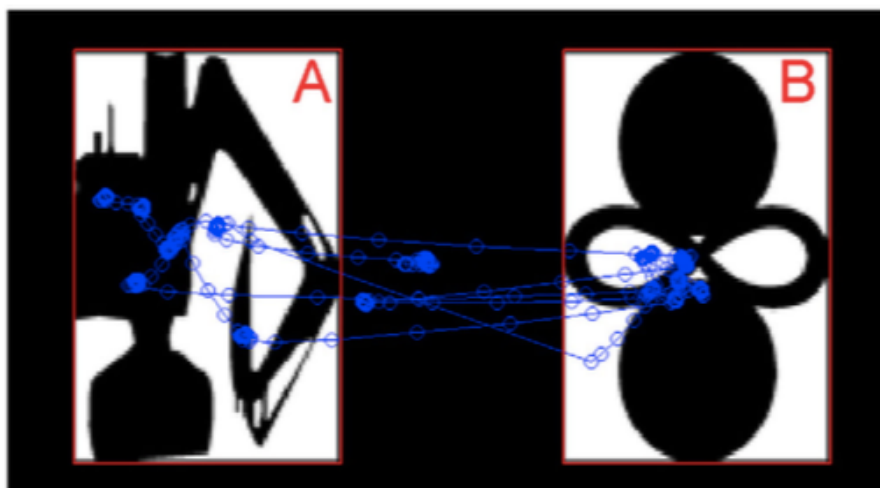
b) Atteinte mnésique

L'atteinte cognitive la plus décrite, et considérée longtemps comme la plus précoce et la plus sévère, est **l'atteinte mnésique**.

L'atteinte de la **mémoire épisodique** est particulièrement étudiée, évaluée par différents outils, dont les principaux sont le test *FCSRT* (*Free and cued selective reminding test*), avec le rappel immédiat et le rappel différé (RI-48). Le syndrome amnésique de type hippocampique, consistant en un défaut de rappel libre (défaut exécutif d'accès au stockage), non corrigé par l'indigage (défaut d'encodage mnésique hippocampique), avec de nombreuses intrusions et fausses reconnaissances, est ainsi en faveur d'une maladie d'Alzheimer sous-jacente, témoin d'une altération de la consolidation. Cette atteinte de la mémoire épisodique retrouvée dans la maladie d'Alzheimer est donc aussi retrouvée à des stades plus précoces, même avec des *MMSE* supérieurs à 25, et semble ainsi être un marqueur précoce et fiable

d'une progression vers une maladie d'Alzheimer, en lien avec l'atteinte des structures temporales médianes : **biomarqueur diagnostique** (39) (40) (42) (49) (65) (68) (69) (70) (71) (72).

L'atteinte mnésique peut également concerner la **mémoire perceptive, notamment visuelle**, analysée à l'aide de tests de reconnaissance visuelle, tels que la *Benton Visual Retention Test* (73) (71) (74) (75), le test de reconnaissance d'images appariées DMS 48 (76), de tests de reconnaissance de lieux familiers (77), de reconnaissance de visages en 3 dimensions (78), de tests de mémoire visuelle à court terme (79)... Cette atteinte est en partie secondaire à l'atteinte attentionnelle, et également corrélée à un risque augmenté de maladie d'Alzheimer, présente dès le stade prodromal. La mémoire épisodique visuelle a également été étudiée chez les sujets MAP à l'aide de paradigmes visuels en oculométrie, tels que la tâche de « **comparaison d'images appariées** » (*Visual Paired-Comparison : VPC*) (33) (**Figure 5**). Cette tâche consiste à montrer, après un certain délai (>2 minutes), une image déjà observée en compagnie d'une nouvelle image. L'eye-tracking est utilisée pour analyser la manière dont les sujets observent les *stimuli* visuels nouveaux ou répétés : temps passé dans la région d'intérêt (ROI) « *stimulus* nouveau », nombre de fixations dans la ROI, durée totale d'exploration des images... Les sujets sains semblent se souvenir des *stimuli* déjà connus, puisqu'ils passent plus de temps à regarder les images nouvelles (70% du temps d'exploration se situe sur le nouveau *stimulus*) : c'est la « **préférence pour la nouveauté** ». Au contraire, les patients MCI ne passent pas plus de temps à regarder le nouveau *stimulus* que celui déjà connu, à condition que le délai entre les deux expositions du *stimulus* dépasse 2 minutes : ceci suggère qu'ils ne reconnaissent pas le *stimulus* déjà familier, et cette différence est significative entre les deux groupes : c'est le défaut de mémorisation de l'image. D'après une étude longitudinale sur 3 ans (80), ce test a montré sa valeur prédictive de conversion du MCI vers la démence d'Alzheimer, que ce soit pour les a-MCI ou les md-MCI. En effet, tous les patients (sauf un) qui passaient moins de 50% du temps à explorer l'image nouvelle ont converti vers une démence d'Alzheimer dans les trois ans ; ce risque existait dans une moindre mesure entre 50 et 67% du temps ; et aucun patient ayant passé plus de 67% du temps à explorer la nouvelle image n'a converti en démence d'Alzheimer. En 2011, l'équipe de Lagun *et al* (81) a développé un algorithme informatique en se basant sur les données de cette tâche VPC réalisée à l'aide d'un *eye-tracking*, algorithme classant automatiquement toutes les informations analysées : pourcentage de temps passé sur la nouvelle image, durée des fixations, vitesse et orientation des saccades, refixations, diamètre pupillaire. En combinant ces tâches, l'algorithme de classification SVM (*Support Vector Machines*) était capable de distinguer automatiquement les sujets contrôles des sujets MCI avec une précision de 87%, une sensibilité de 97% et une spécificité de 77%. L'information apportée par la préférence à la nouveauté ne bénéficiait d'une précision que de 67%, 60% de sensibilité et 73% de spécificité. Ainsi, d'après cette étude, en associant l'analyse de la préférence pour la nouveauté (atteinte mnésique épisodique visuelle chez les MAP) et l'analyse des mouvements oculomoteurs, on est capable de différencier les patients MCI des sujets contrôles : potentiel biomarqueur oculomoteur d'atteinte mnésique du MCI.



*Figure 5 : Exemple de tâche VPC, avec image familière à gauche (A) et nouvelle à droite (B), et représentation du schéma d'exploration visuelle d'un sujet sain. D'après Lagun et al 2011 (81)*

De même, l'atteinte mnésique peut consister en une altération de la **mémoire de travail**, à la limite entre la sphère mnésique et la sphère exécutive frontale. Elle peut être analysée par les empans numériques, la double tâche de Baddeley (69) (71), voir même par l'étude oculomotrice durant des épreuves de lecture (82) (83).

**La mémoire sémantique** peut également être atteinte dans la MAP, évaluée notamment par la perte de connaissances générales (69).

L'atteinte de la **mémoire associative** semble également être un marqueur précoce de la maladie d'Alzheimer, devant les difficultés présentées par ces patients pour lier des informations stockées dans différents réseaux mnésiques, en lien avec les lésions précoces : atteinte du « rappel associatif » (72).

c) Atteinte du langage

La maladie d'Alzheimer peut également entraîner une altération du langage, évaluée à l'aide des tests suivants : fluences verbales et catégorielles, identification d'objets, dénomination (*Boston Naming Test*, *Deno100*) (44) (84).

d) Atteinte dysexécutive

**L'atteinte dysexécutive** au stade de MAP peut survenir plus précocement et de manière plus sévère que l'atteinte mnésique. Elle est décrite comme étant un marqueur de risque d'évolution plus rapide vers la démence d'Alzheimer (9) (15) (85) (86) (87) : **biomarqueur pronostique**. Elle peut cependant être retrouvée dans de nombreuses autres causes de TCM, préférentiellement dans les syndromes parkinsoniens ou les démences vasculaires (88). Cette atteinte est mise en évidence par l'analyse de la résolution de problèmes (*Tower London puzzle* et *Modified Wisconsin Card sorting task*), de la conceptualisation (similitudes de la WAIS), de la vitesse de *processing* (DSST), du raisonnement abstrait, de la manipulation mentale (TMT A et TMT B, dessin de l'horloge, Matrices de Raven), des praxies (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Praxis*), par le dessin de l'horloge... (41) (65) (70) (71) (89) (90).

e) Atteinte attentionnelle

Par ailleurs, il est également rapporté une possible **atteinte attentionnelle** dans la maladie d'Alzheimer, dès les stades précoces, en lien avec l'altération cognitive globale, et pouvant aggraver les autres altérations cognitives (14) (65) (70) (91) (92): difficultés de maintien de l'attention, déficit d'attention partagée, d'attention sélective, altération des capacités d'inhibition, de désengagement et de changement d'attention... Cette atteinte est étudiée à l'aide des tâches en double consigne, du *Stroop-test*, de l'étude de la mémoire de travail...

f) Atteinte visuospatiale

Enfin, une **atteinte visuospatiale précoce** peut également être présente au stade de MAP, notamment chez les patients déjà porteurs de lésions neuropathologiques situées au niveau des aires visuelles primaires, secondaires et associatives, occipitales et temporo-pariétales (1) (38) (93) (94) (95) (96). Cette atteinte visuospatiale peut se traduire par des troubles visuospatiaux rapportés à l'interrogatoire (difficultés pour discriminer des formes, des couleurs, des contrastes, pour détecter des mouvements, gêne pour la lecture...), ou par une désorientation temporo-spatiale.

La dysfonction visuospatiale consiste en la difficulté à apprécier la position d'un objet ou d'un *stimulus* dans l'espace, la difficulté à intégrer cet objet dans un cadre spatial cohérent, et la difficulté à réaliser des opérations mentales impliquant des concepts spatiaux (97) (98).



La fonction visuospatiale est constituée de trois composants :

- **La perception visuospatiale** : perception de la lumière, acuité visuelle, sensibilité aux contrastes, détection des couleurs et des mouvements, sensibilité aux *stimuli* d'orientation : processus surtout médiés par le cortex occipital

- **La construction visuospatiale** : l'intégration des perceptions visuelles implique les cortex pariétaux, temporaux et frontaux, par deux principaux réseaux :

- la voie ventrale du "quoi" (de l'aire V1 vers le cortex temporal inférieur) : permet la perception et l'identification d'un objet et son encodage en mémoire visuelle dans le lobe temporal inférieur, donnant du sens à une image incongrue par exemple...
- la voie dorsale du "où" (de l'aire V1 jusqu'au cortex pariétal postérieur, puis le cortex pariétal supérieur (voie dorso-dorsale) ou le cortex pariétal inférieur (voie ventro-dorsale) : responsable de l'orientation spatiale, de la perception de l'espace et du mouvement, ainsi que de l'organisation et de l'interprétation.

- **La mémoire visuospatiale** : composante de rappel d'information visuelle (reconnaissance) ; et composante de mémoire topographique (perception et encodage de l'orientation spatiale, pour pouvoir naviguer dans l'espace, de manière allo-centrée ou égo-centrée).

Le fonctionnement visuospatial peut également être le plus précocement atteint dans la maladie d'Alzheimer, le rendant ainsi très utile comme biomarqueur diagnostique (99) (100) (101) (102) (103).

Cette atteinte visuospatiale peut consister en :

- **un déficit visuoperceptif** : déficit de discrimination des couleurs, des contrastes, de la profondeur, de la reconnaissance d'objets ou de visages, altération des vitesses de perception sur des comparaisons de nombres ; difficultés au test des Matrices Progressives Colorées de Raven... La *Newcastle Visuoperception battery* (102) permet également d'évaluer les déficits visuoperceptifs (discrimination d'angle, de couleur, de forme, associé à la perception de mouvement).

- **un déficit d'orientation spatiale** (104), très étudié à l'aide du test *Judgment of Line Orientation* de l'Echelle de Benton, ou du *Money Road Map Test*. De nouveaux paradigmes-test informatisés sont désormais utilisés pour étudier la mémoire topographique également : le test du supermarché ou l'apprentissage de route virtuelle par exemple (105) (106) (107). L'atteinte visuospatiale topographique, reposant sur l'intégrité hippocampique et des aires associatives (mémoire spatiale associative), participe largement à la désorientation spatiale décrite dans la démence d'Alzheimer. Cette désorientation topographique semble être due à des difficultés pour utiliser les caractéristiques saillantes de l'environnement pour s'orienter (agnosie des repères), ainsi qu'à des difficultés pour se représenter la localisation d'objets par rapport à soi (désorientation égocentrique) et par rapport à des repères externes (désorientation allocentrique), mais également à des difficultés à se créer une nouvelle représentation de

l'environnement (désorientation antérograde) (108). Cette désorientation allocentrique et égocentrique est retrouvée chez les MCI qui convertiront en maladie d'Alzheimer, mise en évidence également à l'aide du *Hidden Goal Task*.

- **un déficit visuoconstructif**, étudié à l'aide du *Block Design Test* de la WAIS, du test de construction de blocs 3D de Benton, du dessin de l'horloge, du recopiage de la Figure complexe de Rey, des tâches de rotations mentales (1)...

- **une atteinte des praxies visuospatiales**, atteinte visuomotrice

- **une atteinte de l'apprentissage et de la mémoire visuospatiale**, de nombreux tests permettant de l'étudier : le *Benton Visual Retention Test*, le *Doors and People Test*, des tests de déplacements d'objets, le test de Corsi, l'apprentissage des paires appariées de la batterie CANTAB (*Cambridge Neuropsychological test Automated Battery*), le rappel de la figure complexe de Rey...(109) (110). L'atteinte de la mémoire visuospatiale à court terme semble être plus précoce que l'atteinte de la mémoire visuelle à court terme dans le MCI, et semble être primaire (alors que l'atteinte de la mémoire visuelle semble secondaire à l'atteinte attentionnelle et dysexécutive) (74) (75)

- **un déficit d'attention visuospatiale** (98), qui participe largement à l'altération cognitive dans la maladie d'Alzheimer. Cette attention visuelle est dirigée par deux mécanismes distincts (103) :

- le mécanisme « *Top-down* » correspondant à un comportement orienté selon le but de la tâche, reposant sur des connaissances d'expériences antérieures (attention endogène),
- le mécanisme « *Bottom-up* », correspondant à un comportement dirigé par un *stimulus*, reposant sur la saillance de la scène visuelle (attention exogène).

Dans la maladie d'Alzheimer, il semble y avoir une altération attentionnelle, d'abord du contrôle attentionnel (altération des changements de position du focus attentionnel, difficultés de désengagement attentionnel, moins bons ajustements dynamiques de la taille de ce focus attentionnel) (111) (112), entraînant une étroitesse du champ visuel fonctionnel utile, puis une altération de l'attention visuospatiale sélective, puis divisée (double tâche), et enfin de l'attention soutenue (113) (114) (115) (116) (117) (118) (119) (120). L'attention visuospatiale sélective permet de sélectionner les caractéristiques pertinentes d'un *stimulus* visuel, et d'inhiber les distracteurs. L'attention visuospatiale partagée (ou divisée) permet de traiter plusieurs *stimuli* visuels pertinents en même temps. Enfin, l'attention visuospatiale soutenue permet de maintenir un niveau d'efficacité prolongé et stable au cours d'un exercice cognitif visuospatial sur une longue période de temps. Cette attention visuospatiale peut être testée à l'aide du *Trail Making Test*, du *Stroop Test*, des figures enchevêtrées...mais peut également être étudiée en oculométrie à l'aide de différents paradigmes (paradigme de recherche visuelle, saillante ou non saillante, paradigme d'indilage localisateur valide ou invalide, recherche en double tâche...) (121) (122) (123) (124) (125). Ces anomalies de l'attention visuospatiale ont également été mises en évidence au stade MCI (126) (127) (128) (129)

- **une atteinte des comportements visuels complexes** : désorganisation de la recherche visuelle dans la maladie d'Alzheimer, persévérations, intrusions, retour aux régions d'intérêt fixées avant, diminution de l'exploration visuelle... Ces anomalies sont étudiées grâce à l'oculométrie, et seront décrites avec plus de précision ci-dessous dans le chapitre dédié.

La fonction visuospatiale interagit avec de nombreuses autres fonctions, et ces différents tests permettant de l'évaluer reposent aussi sur des capacités sensorielles, attentionnelles, motrices, mnésiques, exécutives... Une des échelles les plus utilisées actuellement pour évaluer les capacités visuospatiales est la VOSP (*The Visual Object and Space Perception Battery*) (99), qui diminue les interférences avec d'autres domaines cognitifs, et sert à évaluer la perception visuelle et la discrimination spatiale de position. Les patients MAP ont de plus mauvais résultats que les témoins sains dans quasiment tous les sous-tests de la VOSP (4 sous-tests de perception d'objets et 4 sous-tests de perception de l'espace) (130).

De manière générale, les sujets MCI qui vont évoluer vers une maladie d'Alzheimer performant moins bien à ces tests visuospatiaux que les témoins sains, ou que les sujets MCI qui évolueront vers une démence fronto-temporale par exemple, et cette dysfonction visuospatiale a ainsi déjà été retrouvée chez de nombreux patients MAP (131) (132). Donc, les mesures neuropsychologiques de la fonction visuospatiale, reposant sur l'intégrité des lobes pariétaux, atteints précocement dans la maladie d'Alzheimer, permettent un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. Cette approche non invasive semble ainsi utile en pratique clinique.

#### g) Résumé des tests neuropsychologiques

Donc, différents domaines cognitifs peuvent être touchés précocement dans la maladie d'Alzheimer, et de nombreux tests psychométriques sont disponibles pour les étudier. Le déclin mnésique a été le plus étudié, et semble être l'un des meilleurs prédicteurs diagnostiques de maladie d'Alzheimer à un stade précoce, avec des valeurs prédictives positives supérieures à 80% (16). L'atteinte dysexécutive est un biomarqueur pronostique de conversion plus rapide vers une démence d'Alzheimer. **En associant l'évaluation mnésique et exécutive à l'évaluation visuospatiale et du langage**, on augmente la spécificité de la valeur prédictive de ces tests, ce qui aide à prédire une évolution vers une démence d'Alzheimer avec une précision de plus de 80% (5).

Par ailleurs, les **symptômes neuropsychiatriques**, tels que la dépression, l'apathie, l'anxiété, et les troubles du sommeil peuvent également contribuer à prédire une évolution vers la démence, même s'ils sont moins sensibles que les mesures cognitives.

## **2. Les biomarqueurs du LCR**

Les biomarqueurs du LCR utilisés pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer sont également utilisés dans les critères diagnostiques du MCI, et plus précisément de la MAP (IWG-1, IWG-2, NIA-AA). Ainsi, on retrouve ce ratio  $A\beta_{42}/\text{Tau}$  abaissé, avec diminution du taux d'Amyloïde-Beta-42 dans le LCR, et augmentation de la protéine tau totale ou de la protéine tau-phosphorylée dans le LCR. Cette diminution du taux d' $A\beta_{42}$  (peptide clivé d'une protéine précurseur amyloïde) dans le LCR s'explique par la formation de plaques amyloïdes cérébrales. La diminution du ratio  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  dans le LCR semble même désormais plus sensible et plus spécifique. La protéine tau cytosolique a pour fonction la stabilité des microtubules et de l'axone. Dans la maladie d'Alzheimer, les protéines tau hyperphosphorylées s'accumulent dans les neurites dystrophiques des plaques neuritiques, et constituent les amas neurofibrillaires.

Les biomarqueurs  $A\beta_{42}$ , tau et phospho-tau sont de bons indicateurs de risque de conversion d'un état « cognitivement sain », vers un MCI, puis un TCM (28) (46).

## **3. L'imagerie morphologique et fonctionnelle**

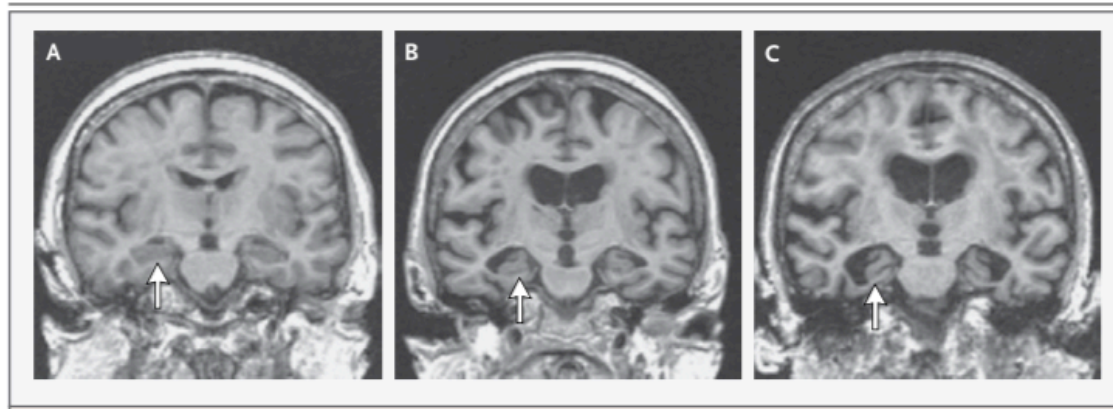
Différents examens d'imagerie peuvent servir de biomarqueurs et ainsi aider au diagnostic, mais permettent également le suivi évolutif, et seront peut-être utilisés pour évaluer d'éventuelles réponses thérapeutiques.

### a) Imagerie morphologique

**L'IRM cérébrale morphologique** a longtemps été le marqueur d'imagerie le plus utilisé pour poser le diagnostic de Maladie d'Alzheimer. L'IRM permet l'analyse de l'atrophie des lobes temporaux médians, notamment la diminution du volume hippocampique et du cortex entorhinal, selon la classification de Scheltens (53), associée à une atrophie cérébrale diffuse. Cette atrophie mise en évidence à l'IRM (**Figure 6**) a été corrélée avec des preuves d'autopsie, d'atrophie cérébrale et de perte neuronale (46). Il a ainsi été décrit une « signature corticale », représentant l'atrophie cérébrale quantifiable de certaines régions d'intérêt, liée à la sévérité des symptômes cognitifs, qui peut déjà être retrouvée à des stades précoces tels que le MCI, et qui peut s'avérer utile dans le suivi évolutif du MCI vers la démence d'Alzheimer (133) (134) (135). Ainsi, une atrophie hippocampique inférieure au 25<sup>ème</sup> percentile pour l'âge et le sexe, entraîne un risque de progression vers une démence d'Alzheimer 2 à 3 fois supérieur que celui lié à une atrophie moins sévère, avec volume hippocampique supérieur au 75<sup>ème</sup> percentile pour l'âge et le sexe. Chez les patients MCI, il est même rapporté une accélération de la perte de volume hippocampique durant les 6 mois précédant le stade de TCM (136).

Récemment en 2018 (137), il a été décrit plus précisément différents sous-types d'atrophie cérébrale dans la maladie d'Alzheimer, présents dès le stade MCI, et correspondant à des profils épidémiologiques, cliniques et de biomarqueurs différents. Ces sous-types atrophiques semblent associés à des atteintes cognitives différentes, à des déclin cognitifs plus ou moins sévères et rapides, et pourraient ainsi s'avérer être des marqueurs pronostiques importants de la Maladie d'Alzheimer Prodromale. Il est ainsi décrit :

- Un sous-type « atrophie légère » : 55% des patients MAP, plus jeunes, présentant de meilleures performances cognitives globales au MMSE,
- Un sous-type « atrophie corticale pariéto-occipitale » : 26% des sujets MAP, présentant un déclin plus rapide des fonctions exécutives et attentionnelles,
- Un sous-type « atrophie médio-temporale » : 11% des sujets MAP, présentant un déclin plus rapide du domaine mnésique et du langage,
- Un sous-type « atrophie corticale diffuse » : 8% des patients MAP, atteinte des lobes frontaux et temporaux médians, présentant des caractéristiques intermédiaires, avec un déclin plus rapide des fonctions visuospatiales, et une évolution plus rapide vers le TCM en 2,6 ans en moyenne.



**Figure 6 : Exemple d'IRM cérébrale montrant les différences d'atrophie hippocampique au stade sain (A), stade MCI (B) et stade Démence d'Alzheimer (C). D'après Petersen 2011 (46)**

b) Imagerie fonctionnelle

**Concernant l'imagerie fonctionnelle**, il est également possible de détecter des anomalies dès le stade MCI (7) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (46) (52) .

Sont ainsi décrits :

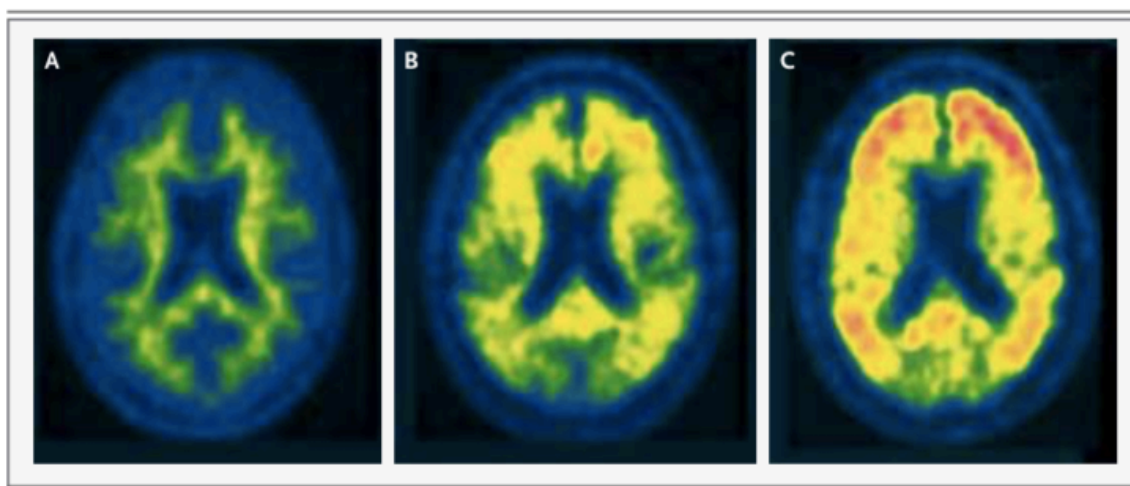
- un **hypométabolisme glucidique** des régions temporales et pariétales au scanner PET-FDG (18-Fluorodeoxyglucose), associé à un risque de progression plus rapide vers une démence d'Alzheimer. La sévérité de cet hypométabolisme semble corrélée avec la présence des biomarqueurs du LCR (concentration plus basse de A $\beta$ 42 et augmentation des taux de protéine tau et phospho-tau dans le LCR), même chez des individus non-déments
- une **hypoperfusion cérébrale**, notamment des régions d'intérêt (cortex cingulaire postérieur, précunéus, cortex pariétal postérieur...) en scanner ou IRM de perfusion.
- des **modifications de connectivité en IRM fonctionnelle cérébrale**, avec notamment une baisse d'activité synaptique, souvent précédée d'une hyperactivation décrite comme un mécanisme compensatoire permettant d'assurer l'activité fonctionnelle initiale. Depuis quelques années, il est plus précisément décrit le **rôle du Default Mode Network (DMN)**, semblant prépondérant dans la Maladie d'Alzheimer. Ce réseau cérébral est composé des lobes temporaux médians et des hippocampes, du cortex associatif préfrontal médian, du cortex cingulaire postérieur, du cortex rétrospécial, du cortex pariétal inférieur et des lobes temporaux latéraux. Il existe ainsi une franche corrélation entre ces substrats neuronanatomiques du *default network*, et les modifications pathologiques de la MA, c'est-à-dire les dépôts amyloïdes, l'atrophie corticale, l'hypométabolisme glucidique et l'hypoperfusion sanguine. Cette atteinte du *default network* a donc été mise en évidence en IRM fonctionnelle, dans la démence d'Alzheimer, mais également au stade de Maladie d'Alzheimer prodromale (18) (28) : hypoactivation du DMN. L'analyse de l'indicateur de connectivité du *Default mode Network* à l'IRM fonctionnelle permet de distinguer les patients MCI qui évolueront vers une démence d'Alzheimer (sur une période de suivi de 2,4 ans), par rapport aux MCI qui resteront stables (24) : intérêt comme biomarqueur évolutif. Au stade MCI, il est même décrit une hyperactivation du DMN, précédant l'hypoactivation (hyperactivation du DMN, puis hypoactivation débutant dans les régions postérieures avec hyperactivation des régions antérieures frontales, puis hypoconnectivité dans l'ensemble du DMN) : cette **hyperactivation initiale du DMN** est considérée comme un mécanisme compensatoire (20) (22), qui peut déjà indiquer une **phase précoce de dysfonction cérébrale**.

c) Imagerie amyloïde et tau

Depuis quelques années, des marqueurs amyloïdes et tau sont également utilisés en imagerie. En effet, les marqueurs tels que l'atrophie corticale ou les modifications fonctionnelles sont bien des témoins de la neurodégénérescence, mais ne révèlent pas l'étiologie sous-jacente. D'autres marqueurs ont donc été développés, étudiant la fixation spécifique à certaines structures pathologiques du Système Nerveux Central (SNC), notamment aux plaques amyloïdes, aux amas neurofibrillaires, à l'activation microgliale...

**Le PET-Amyloïde (Figure 7)** est le plus étudié actuellement (28), utilisé comme biomarqueur dans la Maladie d'Alzheimer et la Maladie d'Alzheimer Prodromale, permettant de visualiser et de quantifier les dépôts amyloïdes cérébraux *in vivo* (54). Ces dépôts ont été mis en évidence notamment dans les régions corticales postérieures, dans les régions temporales médianes, mais également dans les régions frontales, et semblent toucher principalement les aires associatives, en respectant par ailleurs le cortex moteur et visuel. Ces dépôts amyloïdes sont associés à l'atrophie corticale et aux modifications fonctionnelles décrites ci-dessus. Chez les patients MCI, ces dépôts sont corrélés à l'altération cognitive (138), et l'importance de la charge lésionnelle semble être un facteur de risque de conversion plus rapide vers la démence d'Alzheimer (86).

**Le PET-Tau** est également en cours d'étude, permettant de visualiser la tau-pathie cérébrale, et ainsi de quantifier les dégénérescences neurofibrillaires.



**Figure 7 : Exemples de PET-Amyloïde montrant des dépôts amyloïdes (en jaune et rouge) sur un cerveau sain (A), MCI (B) et démence d'Alzheimer (C). D'après Petersen 2011 (46)**

#### **4. Autres biomarqueurs utilisés dans la MAP**

Le risque de progression de la MAP vers une démence d'Alzheimer augmente avec les antécédents familiaux et les facteurs de risque génétiques (139).

Il existe des formes autosomiques dominantes de la Maladie d'Alzheimer, représentant moins de 1% de l'ensemble des démences d'Alzheimer, et se caractérisant par un début précoce (avant 65 ans, voire avant 50 ans). Ces formes autosomiques dominantes sont principalement liées à 3 gènes : APP (mutations ou duplications), PSEN 1 et PSEN 2. Initialement, c'est l'étude de ces formes autosomiques dominantes qui a permis de caractériser les mécanismes physiopathologiques de la maladie, notamment de la cascade amyloïde.

Par ailleurs, d'autres facteurs de risque génétiques sont décrits, tels que l'allèle 4 du gène APOE (APOE4), qui code pour l'apolipoprotéine E. Cette protéine est fondamentale dans le transport du cholestérol et la plasticité synaptique, et cet allèle APOE 4 est un véritable facteur de risque de maladie d'Alzheimer : 10% des porteurs hétérozygote de cet allèle développeront une MA avant 75 ans, contre 33% chez les porteurs homozygotes. La présence de cet allèle APOE4 est corrélée avec la quantité de dépôts amyloïdes et l'atrophie corticale (25).

D'autres facteurs de risque de progression vers le TCM chez les sujets MAP sont décrits, tels que les lésions cérébrovasculaires, notamment les lésions de la substance blanche et les infarctus cérébraux, souvent lacunaires, à l'origine d'une altération cognitive vasculaire (140). La fréquence de ces lésions semble être intermédiaire chez les patients MCI, plus importante que chez les sujets sains du même âge, moins marquée que chez les patients déments du même âge. La maladie cérébrovasculaire étant fréquente chez les individus âgés, la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires constitue l'une des plus importantes stratégies de prévention de la Maladie d'Alzheimer actuellement.

#### **5. Résumé des biomarqueurs**

Donc, il existe actuellement plusieurs biomarqueurs pouvant être utilisés pour poser un diagnostic de Maladie d'Alzheimer Prodromale, mais également en tant que marqueurs pronostiques pour évaluer le risque d'évolution plus rapide vers une démence d'Alzheimer.

En schématisant, la « chronologie » théorique de ces biomarqueurs semble débiter jusqu'à 20 ans avant le début des symptômes, et semble évoluer de la manière suivante (10) (26) (28) (59) (135) (141) (**Figure 8**) :

- Stade 1 : Évènement initiateur : Amyloïdose cérébrale asymptomatique, mesurée grâce au LCR (diminution de A $\beta$ 42) ou en imagerie *in vivo* (PET-amyloïde).



- Stade 2 : Amyloïdose cérébrale suffisante pour entraîner une dysfonction synaptique : atteinte neuronale avec augmentation de la protéine tau ou phospho-tau dans LCR ; hyperactivation compensatoire puis hypoactivation du *Default Mode Network* en IRM fonctionnelle ; hypométabolisme glucidique en PET-FDG
- Stade 3 : Dysfonction synaptique entraînant une neurodégénérescence avec atrophie corticale : atrophie corticale évaluable en IRM cérébrale, liée aux performances cognitives : biomarqueur le plus tardif, mais le plus étroitement lié à l'altération cognitive.
- Stade 4 : Lésions suffisamment importantes pour entraîner un déclin cognitif, plus ou moins précoce selon la réserve cognitive, le niveau éducatif (90) (142) (existence de mécanismes compensatoires liés à un niveau éducatif plus élevé), les facteurs de risque génétiques, les facteurs de risques cardiovasculaires, les pathologies coexistantes...Ce déclin débute par une altération subtile de quelques tests psychométriques (mémoire épisodique, fonctions exécutives, capacités visuospatiales), sans impact sur la vie quotidienne : MAP. Puis détérioration progressive des capacités cognitives globales, avec altération des activités de la vie quotidienne, évoluant ainsi en démence d'Alzheimer.

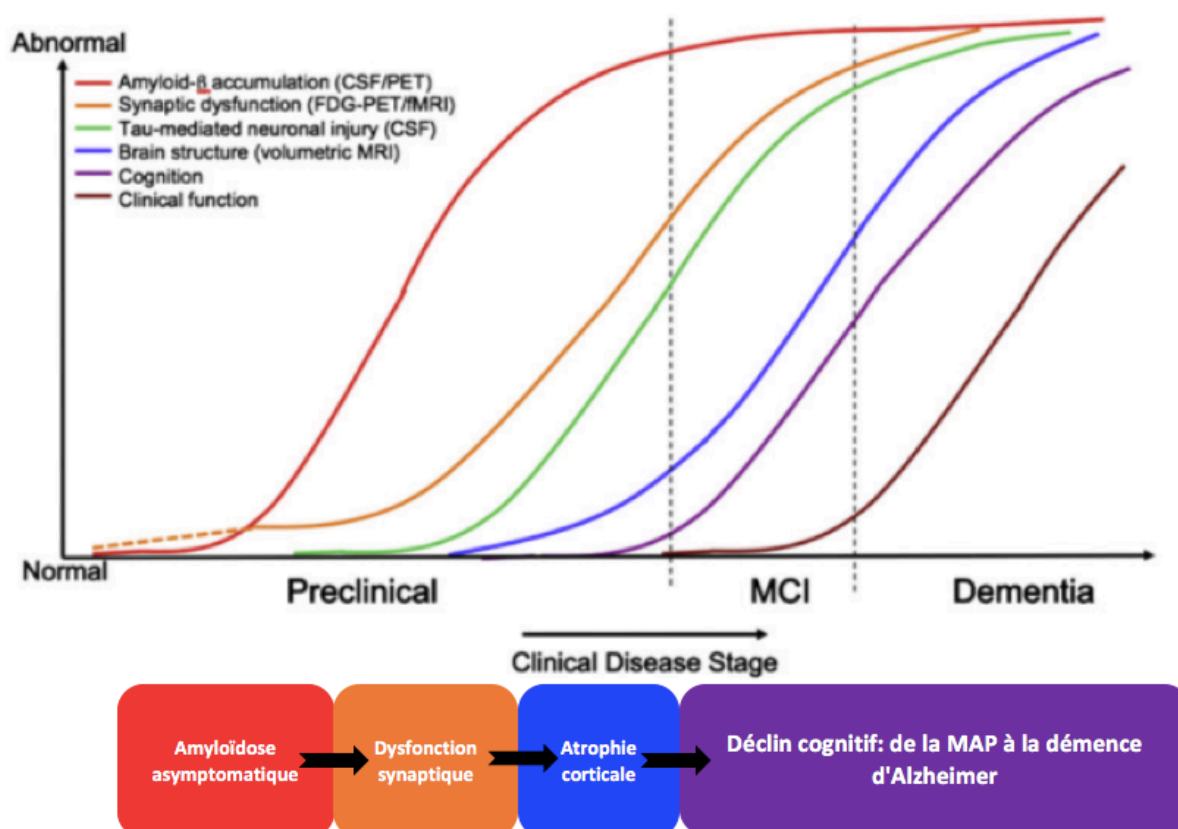


Figure 8 : Schéma théorique, représentatif de l'évolution des biomarqueurs dans la maladie d'Alzheimer. D'après Sperling et al 2001 (59)

### **C. Atteinte visuospatiale : Intérêt des explorations visuelles complexes**

En plus de l'évaluation grâce aux tests psychométriques, il existe désormais des techniques d'oculométrie permettant d'analyser les fonctions cognitives.

L'étude oculomotrice est facile à utiliser en pratique clinique : enregistrement simple, non invasif, avec analyse automatique du signal ; influence limitée du vieillissement normal et de l'état moteur des membres, la rendant utilisable en pratique courante. Elle permet d'étudier les altérations cognitives, notamment la détection précoce des troubles mnésiques, dysexécutifs, attentionnels et visuospatiaux, à l'aide de différents paradigmes : tâches de prédiction, d'inhibition, de décision spatiale, de recherche visuelle, de stratégie d'exploration d'objets ou de scènes...(33) (143) (144)

Comme nous venons de le voir, en plus de l'atteinte mnésique et dysexécutive, l'atteinte visuospatiale semble être majeure dans la maladie d'Alzheimer (127), et ce dès les phases précoces, s'avérant ainsi être elle aussi un biomarqueur diagnostique (1) (91) (99) (113) (114). En effet, devant l'atteinte précoce des lobes temporaux et pariétaux dans la maladie d'Alzheimer, cette dysfonction visuospatiale semble être assez spécifique de cette pathologie à un stade précoce (97) (100) (145). Elle n'a pourtant pas été autant étudiée que les autres domaines cognitifs, d'où l'intérêt de ce travail de thèse.

L'atteinte visuospatiale concerne donc les capacités visuelles basiques et visuoperceptives, les capacités visuoconstructives, l'orientation visuospatiale, les praxies visuospatiales, l'apprentissage et la mémoire visuospatiale, l'attention visuospatiale, et les comportements visuels complexes.

Les mouvements oculaires peuvent être réflexes et involontaires, mais le comportement visuel est lui conduit par un objectif à atteindre, et contrôlé par des processus centraux « *top-down* » (144).

Les altérations de mouvements oculaires dans la maladie d'Alzheimer, notamment la diminution de précision avec l'hypométrie des saccades, l'augmentation de la latence moyenne des saccades réflexes, ainsi que les erreurs aux antisaccades (erreurs de direction et faible capacités d'auto-correction) reflètent des difficultés attentionnelles et d'inhibition, et semblent avoir un effet collatéral sur la manière dont les patients perçoivent et interagissent avec leur environnement, en entraînant des schémas d'exploration visuelle aléatoires (144) (146).

L'étude des explorations visuelles complexes durant des tâches visuospatiales chez des malades Alzheimer permet de mettre en évidence une altération de ces stratégies d'exploration visuelle, avec plusieurs paramètres anormaux (temps de fixation prolongé, variabilité des vitesses, larges mouvements de recherche s'éloignant des objets cibles...), marquée au stade de TCM (147), mais déjà présente aux stades précoces de la maladie.

Ainsi, les mesures des mouvements oculaires semblent sensibles à la sévérité de l'atteinte cognitive, corrélées aux scores des tests neuropsychologiques (144) (148), et il paraît donc licite d'étudier l'intérêt des explorations visuelles complexes comme biomarqueur diagnostique précoce de la maladie d'Alzheimer.

Nous allons donc nous intéresser à l'analyse de ces explorations visuelles complexes dans la maladie d'Alzheimer, dès sa forme prodromale.

## **II. ALZHEIMER ET EXPLORATIONS VISUELLES COMPLEXES**

Les explorations visuelles complexes peuvent être étudiées en oculométrie, grâce à plusieurs paradigmes différents, que nous allons maintenant détailler.

### **A. Recherche visuelle**

**Le paradigme de recherche visuelle** consiste en une recherche rapide dirigée vers une cible, pouvant se trouver au milieu de distracteurs susceptibles de présenter différentes caractéristiques, aidé ou non d'indices : « détection d'item ».

#### **1. Stade Démence d'Alzheimer**

Les patients Alzheimer réalisent de moins bonnes performances que les témoins sains dans le **paradigme de recherche visuelle** : ils présentent des mouvements oculaires désorganisés, plus nombreux, une latence allongée d'initiation des saccades par rapport aux sujets sains, une recherche visuelle moins efficace (évaluation qualitative), avec plus de fixations, des durées de fixations plus longues, un temps de détection de la cible visuelle allongé (évaluation quantitative), et plus d'erreurs (omissions, persévérations) (114) (118) (149) (150) (151) (152) (153) (154).

Ces altérations de la recherche visuelle dans la MA semblent dues à un déficit d'attention visuospatiale (modifications du focus attentionnel, difficultés de désengagement attentionnel), mais également à un défaut de traitement de l'information visuelle, entraînant une stratégie de recherche inefficace.

##### a) Déficits attentionnels

Initialement, l'étude des saccades oculaires a permis de mettre en évidence un défaut de désengagement attentionnel chez les patients MA et MCI, à l'aide de tests simples : **les paradigmes « Gap » et « Overlap »**.

Le paradigme GAP se déroule en 3 temps :

- Fixation centrale unique, de durée aléatoire,
- Disparition de toute cible de l'écran, constituant l'intervalle libre (le GAP), de durée déterminée,
- Apparition de la cible latérale, de durée déterminée, engendrant la saccade réflexe (prosaccade).

Ce paradigme GAP ne repose pas sur un désengagement attentionnel, et permet une réponse-saccadique plus rapide vers la cible visuelle. Le temps de GAP de 200ms est celui ayant montré une latence de déclenchement de la prosaccade le plus court possible.

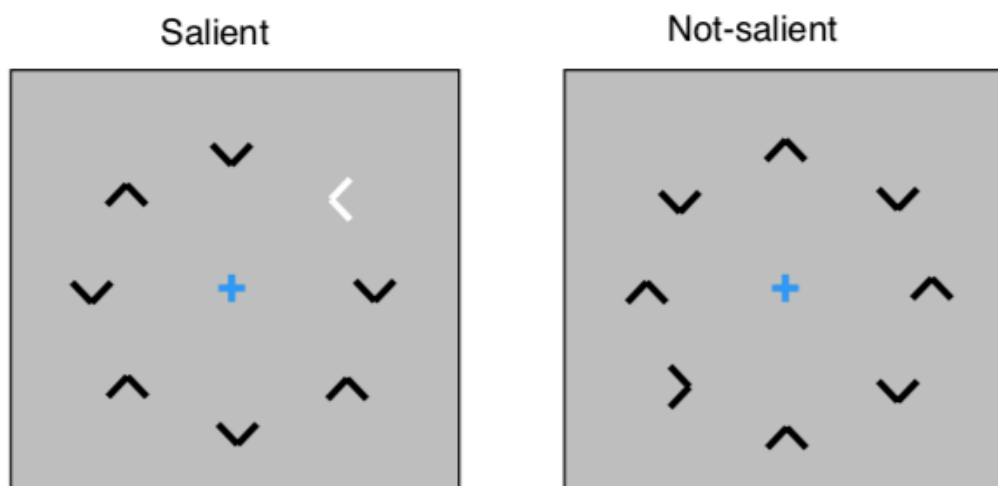
Le paradigme OVERLAP se déroule en 2 temps :

- Fixation centrale unique, de durée aléatoire
- Apparition de la cible latérale en sus de la cible centrale, de durée déterminée, engendrant la saccade volitionnelle.

Cette concomitance de la cible centrale fixée et l'apparition de la cible latérale à aller regarder induit la nécessité de désengager son attention de la cible centrale, pour déclencher une saccade volontaire sur la cible nouvellement apparue. Un sujet sain aura un différentiel de latence court (< 40ms), alors que le sujet MA ou MCI mettra plus de temps à déclencher la saccade, c'est l'effet GAP/OVERLAP, en lien avec l'altération des capacités de désengagement attentionnel (155) (156).

Ce défaut de désengagement attentionnel peut également être mis en évidence par l'étude des comportements visuels complexes, puisqu'il engendre des fixations plus longues, et que les difficultés à ajuster le focus attentionnel entraînent un rétrécissement du champ visuel efficace, et altèrent ainsi la capacité à guider les futures fixations pour permettre une recherche visuelle efficace (121) (144).

Cette altération attentionnelle a été mise en évidence plus précisément grâce au **paradigme de recherche visuelle réalisé en condition « saillante » ou « non saillante » (Figure 9)** : dans ce paradigme, la cible visuelle diffère plus ou moins des distracteurs selon sa saillance (sa couleur, son contraste, sa luminosité). Chez les patients MA, lorsque la saillance de la cible est réduite, le temps de détection de la cible est nettement plus allongé que chez les témoins sains, en faveur d'une atteinte de l'attention visuospatiale sélective (114) (117).



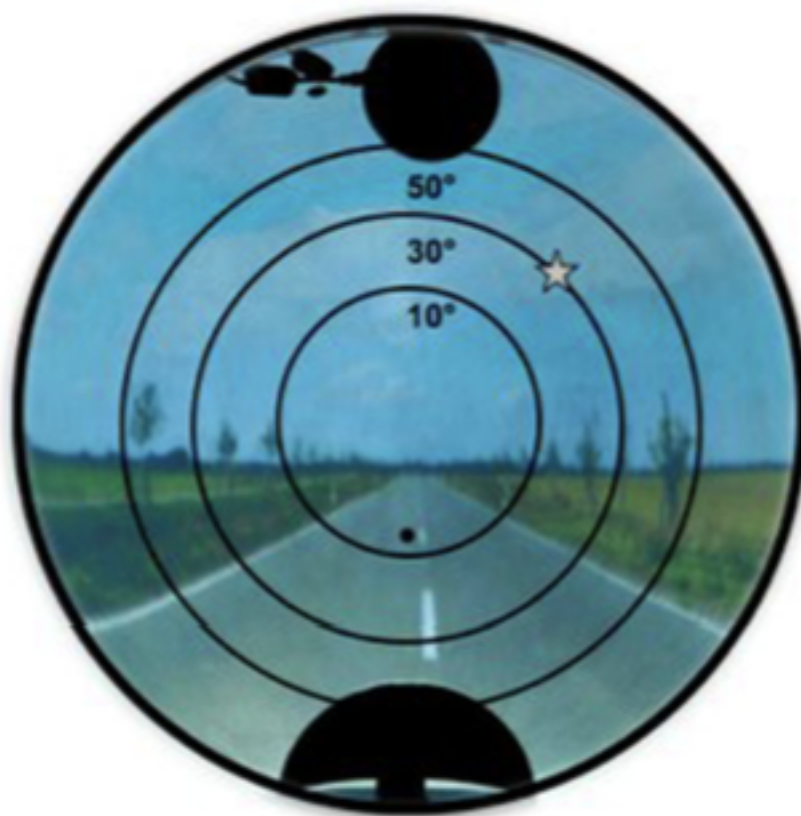
**Figure 9 : Exemple de tâche de recherche visuelle en condition saillante et non saillante (d'après Tales et al 2004 (117))**

L'attention sélective durant la recherche visuelle a également été étudiée grâce au **Location Clue Paradigm (indilage spatial) (Figures 10 et 11)** : chez un sujet sain, la présence d'indice dirigeant l'attention du sujet vers la localisation de la cible visuelle permet d'améliorer le résultat de la recherche visuelle (cible détectée plus rapidement et plus précisément) ; et le désengagement de cette attention entraîne une perte de perception dans les localisations spatiales inattendues. Chez les patients MA, lors d'une tâche de recherche visuelle, l'indilage localisateur valide permet également d'améliorer le temps de détection de la cible, avec moins d'efficacité que chez les sujets sains. *A contrario*, l'indilage localisateur invalide augmente les temps de détection de la cible visuelle chez les sujets MA et les sujets sains, mais de manière beaucoup plus significative chez les MA, en faveur d'une altération des capacités de désengagement attentionnel. Dans la maladie d'Alzheimer, le désengagement de l'attention spatiale automatique (exogène, dirigée par des indices à forte saillance, en périphérie du champ visuel, vers la zone supposée de la future cible) est altérée avant le désengagement de l'attention volontaire (endogène, dirigée vers des indices centraux symboliques, situés au centre du champ visuel, orientant vers la cible future) (123) (157).



**Figures 10 et 11 : Exemples de recherche visuelle avec indicateurs localisateurs valides/invalides/neutres, d'après Parasuraman 1995 (157) et 2000 (124)**

En 2016, l'équipe de Vallejo *et al* (158) a étudié ce paradigme de recherche visuelle chez des patients Alzheimer et des sujets sains, à l'aide d'un *eye-tracker*, en faisant varier l'excentricité de la cible visuelle à détecter, sur un écran rond, à 10°, 30° ou 50° (**Figure 12**). Les sujets devaient regarder l'écran, et appuyer sur un bouton lorsqu'ils détectaient la cible visuelle. Les sujets des deux groupes détectaient moins bien les cibles périphériques. Mais les patients Alzheimer détectaient significativement moins de cibles dans la région centrale de l'écran (jusqu'à 10°) que les sujets sains, pas de différence significative entre les deux groupes dans les régions plus périphériques sur le nombre de cibles détectées. Quelle que soit la position de la cible, les patients MA présentaient un temps de réaction allongé (temps entre l'apparition de la cible, et la réponse motrice consistant à appuyer sur le bouton lorsqu'elle est détectée). Les sujets des deux groupes présentaient moins de fixations dans les régions d'intérêt périphériques. Mais les patients MA présentaient significativement moins de fixations centrales (jusqu'à 20°) que les sujets sains, et plus de fixations périphériques (dès 40°) que les sujets sains. Les temps de fixations moyens étaient superposables dans les deux groupes. Ainsi, cette étude met à nouveau en évidence un **défaut d'attention sélective chez les sujets MA**, la détection de cible centrale reposant sur une capacité attentionnelle sélective (attention volontaire endogène), alors que la détection de cible périphérique repose sur la perception automatique (attention spatiale automatique exogène).



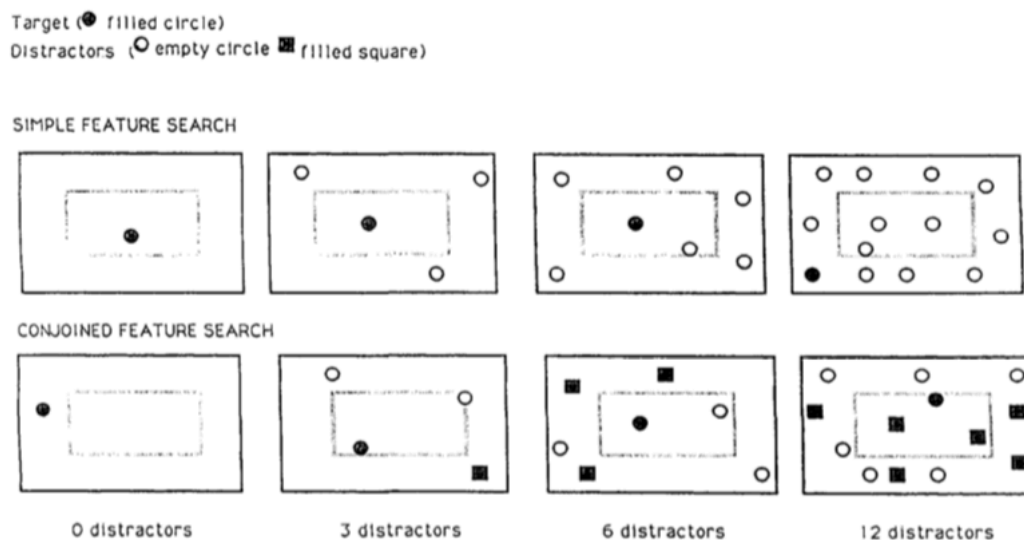
*Figure 12 : Image projetée sur un écran rond, la cible visuelle à détecter étant l'image en forme d'étoile. Les lignes représentant les degrés 10°, 30° ou 50° n'étaient pas visibles par les participants. D'après Vallejo et al 2016 (158)*

Dans la recherche visuelle, si la **cible diffère des distracteurs par une caractéristique unique**, (« *feature search* »), le nombre de distracteurs n'a alors pas d'importance sur le temps de détection de la cible, ni les indices éventuels, on parle d'effet « *pop-out* » (112) (159). Les caractéristiques visuelles de tous les *stimuli* de la scène semblent alors analysées de manière « **parallèle** », analyse « pré-attentive », ne dépendant pas de l'attention visuospatiale ni de l'âge.

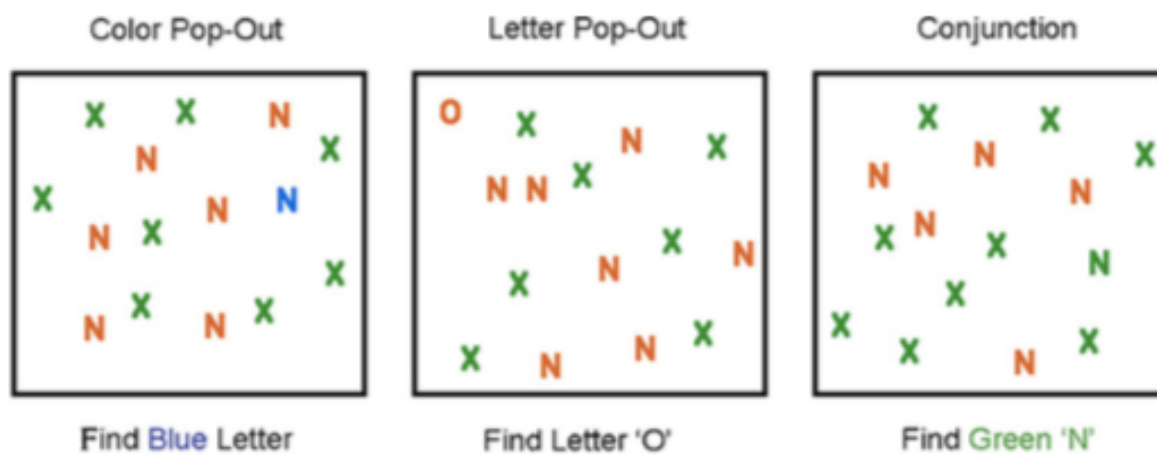
Au contraire lorsque la **cible diffère des distracteurs par un ensemble de caractéristiques** (« *conjunction search* »), le temps de détection de la cible augmente linéairement avec le nombre de distracteurs : l'attention visuospatiale sélective est alors déployée « **en série** », analysant chaque objet l'un après l'autre (160) (161). Cette recherche visuelle en série est plus lente, et s'altère avec l'âge (162), nécessitant une préservation des capacités de désengagement attentionnel. Cette recherche en série est nettement aidée par l'indication (notamment localisateur) chez les sujets sains. Dans la maladie d'Alzheimer, cette recherche « en série » est plus altérée (113) (150) (163) (164), l'identification de la



cible visuelle est nettement plus longue que chez les sujets sains, et les malades MA sont moins aidés par l'indiciage que les sujets sains (157), toujours en lien avec ce déficit d'attention visuospatiale sélective (**Figures 13 et 14**).



*Figure 13 : Exemple de recherche visuelle « parallèle » et « en série », d'après Foster et al 1999 (113)*



*Figure 14 : Exemple de recherche parallèle avec effet « pop-out » et de recherche « en série », d'après Viskontas 2001 (150)*

Lorsque la cible est caractérisée par l'absence d'une caractéristique unique (par exemple : absence de barre sur le cercle cible, cible entourée de cercles distracteurs barrés), cela redevient de la recherche et détection en série, plus lente (165) (**Figure 15**).

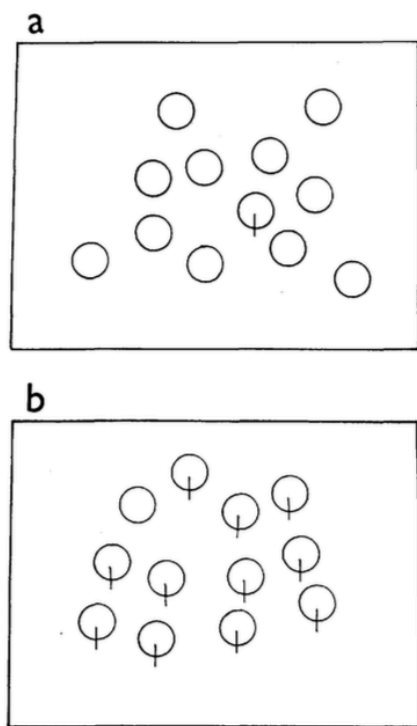
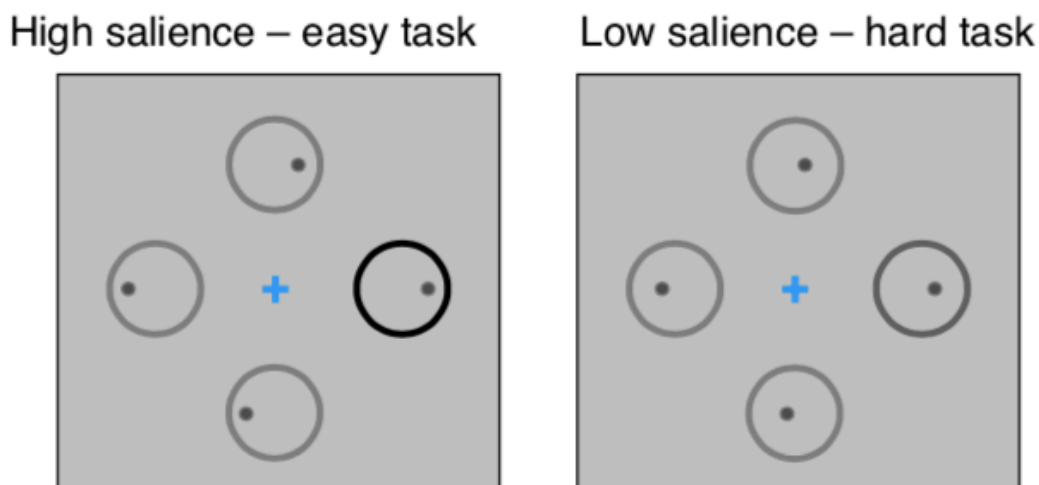


Figure 1. Examples of displays of 12 items with target present for each type of target.

**Figure 15 : Exemple d'effet « pop-out » (a : la cible visuelle à trouver étant le seul cercle barré) et de recherche « en série » (b : la cible visuelle à trouver étant le seul cercle non barré), d'après Treisman 1985 (161)**

b) Défaut de traitement de l'information visuelle

Le défaut de traitement de l'information visuelle est en lien avec les lésions neuropathologiques corticales postérieures (121) (160). Sur le paradigme de recherche visuelle, en majorant la **difficulté de la tâche de recherche visuelle (Figure 16)**, indépendamment de la saillance de la cible, les patients MA sont plus gênés que les témoins sains, avec un temps de détection de la cible allongé, dû à une stratégie de recherche visuelle inefficace (plus de fixations, fixations plus longues...), reflétant bien l'atteinte des capacités d'analyse de l'information visuelle (117) (151).



**Figure 16 : Exemple de tâche de recherche visuelle de basse et haute difficulté (dire si le point se situe dans la moitié droite ou gauche du cercle), d'après Tales et al 2004 (117)**

Ce défaut de traitement de l'information visuelle est également mis en évidence avec le paradigme de « recherche en série ». En effet, les lésions neuropathologiques semblent à l'origine d'une « déconnectivité corticale », d'une perte d'interaction entre différentes aires corticales, gênant l'analyse de *stimuli* visuel associant des caractéristiques intégrées dans différentes régions corticales. L'intégration des informations de forme et couleur se fait par la voie visuelle ventrale, du cortex strié au cortex temporal, alors que l'intégration des informations de contraste lumineux et de mouvement se fait par la voie visuelle dorsale, du cortex strié au cortex pariétal. Chez les patients Alzheimer, des indices lumineux permettent d'améliorer le temps de détection d'un *stimulus* en mouvement (puisque'ils empruntent la même voie visuelle dorsale) ; au contraire, les indices de couleur n'aident pas la détection de *stimulus* en mouvement (puisque'ils empruntent eux la voie visuelle ventrale), contrairement aux témoins sains. Ainsi, il semble que les patients MA arrivent à lier des informations visuelles provenant d'une même voie visuelle, mais ont plus de difficultés à lier des informations provenant de deux voies visuelles différentes : en faveur de cette théorie de « déconnectivité corticale » (163) (166).

Donc, en résumé, plusieurs études ont mis en évidence des altérations de la recherche visuelle dans la maladie d'Alzheimer, en lien avec des difficultés attentionnelles, ainsi que de traitement de l'information visuelle, étudiées grâce à différents paradigmes de recherche visuelle. Cependant, ces études ont tout de même des limites : petits échantillons de patients (entre 10 et 30 sujets Alzheimer par étude), peu de données d'oculométrie grâce à des techniques d'eye-tracking (uniquement dans 7 études citées) (149) (150) (151) (152) (153) (158), et de possibles biais moteurs, puisqu'on demandait quasiment systématiquement au patient de signifier qu'il avait détecté la cible par une action motrice (appuyer sur un bouton) ou verbale (113) (117) (118) (121) (149) (150) (151) (154) (158). De plus, le

temps de latence avant la première fixation dans la région d'intérêt (sur la cible visuelle) peut également être allongé par une part motrice minimale, liée à l'allongement du temps d'initiation des saccades. Il peut également y avoir un biais de « mémoire » dans ce paradigme de recherche visuelle, puisqu'il faut se souvenir de la cible visuelle à trouver. Ces études concernaient toutes des patients « Alzheimer probable », avec des scores MMSE entre 19 et 25/30.

Nous allons maintenant nous intéresser aux articles concernant les sujets MAP.

## **2. Stade Maladie d'Alzheimer Prodromale**

Deux articles concernent l'étude de la recherche visuelle dans la maladie d'Alzheimer prodromale, plus précisément chez les a-MCI (MCI amnésiques) et les md-MCI+a (MCI amnésiques multidomaines).

L'équipe de Tales *et al* en 2005 (114) a mis en évidence une altération de la recherche visuelle chez 13 patients a-MCI (MMSE moyen 25,8), avec des différences significatives entre ces patients et les sujets sains de même âge concernant le temps de détection de la cible visuelle (allongé), le nombre d'erreurs, les difficultés significativement majorées par la présence de distracteurs, par une faible saillance de la cible, et par un indigage invalide. Les patients a-MCI présentaient des difficultés intermédiaires entre celles des témoins sains et des sujets Alzheimer (MMSE moyen 22).

Ensuite, l'équipe de McLaughlin *et al* en 2010 (167) a étudié la recherche visuelle chez 11 patients a-MCI (MMS moyen 27,4) et 10 patients md-MCI+a (MMS moyen 27), comparés à 12 contrôles sains (MMS 29,2) appariés en âge. Cette étude a retrouvé une différence significative entre les md-MCI+a et les deux autres groupes, les md-MCI+a présentant des temps de détection de la cible significativement allongés par la difficulté de la tâche visuelle, par la faible saillance, et par la recherche en série. Ces patients présentaient ainsi les mêmes altérations que celles rapportées chez des patients Alzheimer, mais moins sévères. Les résultats dans le groupe a-MCI et le groupe témoins étaient cependant similaires, contrairement à l'étude de Tales *et al* de 2005 (114). Les auteurs supposaient que ces différences de résultats entre les deux études étaient liées à un meilleur niveau cognitif global et un meilleur niveau d'éducation dans leur population a-MCI. Ils proposaient également que les différences significatives dans le groupe md-MCI+a puissent être le reflet d'un même processus pathologique dans les deux groupes MCI, mais à un stade plus avancé dans le groupe md-MCI+a.

Ces deux études traitaient elles-aussi de petits échantillons de patients. De plus, elles reposaient toutes deux également sur une participation motrice des sujets (nécessiter d'appuyer sur un bouton lorsque la cible visuelle était détectée), et n'utilisaient pas de technique d'oculométrie infrarouge pour étudier plus

précisément les mouvements oculaires et les stratégies d'exploration visuelle de ces patients MCI. Les sujets MCI étaient définis d'après les critères de Petersen 2004 (8), ne s'appuyant pas sur les biomarqueurs décrits par la suite.

## **B. Exploration visuelle**

Un autre paradigme utilisé pour étudier les capacités visuospatiales et notamment les comportements visuels complexes est celui de l'exploration visuelle, de scène ou de visage par exemple.

L'exploration visuelle est un enchaînement de saccades et de fixations, indispensables pour la visuoperception et pour prélever des informations visuelles. L'information visuelle est traitée durant la fixation, et les saccades dirigent la fovea vers un élément d'intérêt pour déplacer les fixations. Le comportement de fixation est le résultat de l'interaction entre le processus « *Bottom-up* » (la visuoperception et l'analyse des caractéristiques de l'image explorée) et le processus « *Top-down* » (les instructions, les questionnements à résoudre par le sujet). Ainsi, l'analyse de la distribution des fixations durant l'exploration visuelle fournit une mesure neuropsychologique non verbale, indirecte, de cette interaction complexe (168).

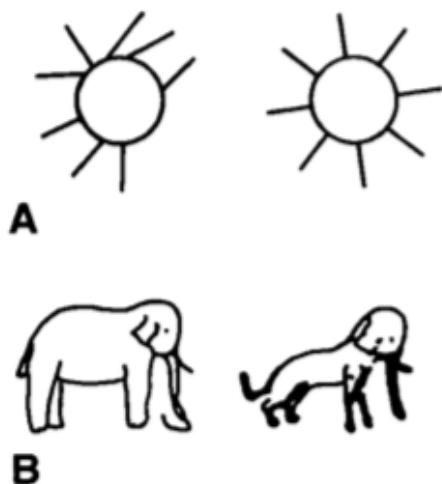
En 1976, l'équipe de Berlyne *et al* (115) montrait que l'attention visuospatiale sélective chez un sujet sain était attirée par les *stimuli* nouveaux, différents : après avoir montré un écran de points, tous de la même couleur, une lettre d'une couleur différente sera plus vite reconnue qu'une lettre de la même couleur. Ceci fonctionnait dans l'ensemble du champ visuel, excluant la possibilité que la reconnaissance plus rapide soit due à une localisation particulière (cible fovéale ou périphérique). Ainsi, les sujets sains ont tendance à concentrer leur attention visuelle (fixation prolongée) sur les aspects les plus récents, les plus nouveaux, les plus imprédictibles et incongrus de l'environnement visuel : comportement de curiosité, de recherche de nouveauté.

Cette exploration visuelle a ensuite été étudiée chez les patients Alzheimer.

## 1. Stade Démence d'Alzheimer

Plusieurs études se sont intéressées à l'exploration visuelle dans la maladie d'Alzheimer, et ont mis en évidence des différences significatives par rapport aux témoins sains : moins d'espace visuel exploré, un pattern d'exploration visuelle moins systématisé, moins de fixations et des durées de fixations plus courtes dans les régions d'intérêt (souvent incongrues), avec des latences d'entrées dans ces régions d'intérêt beaucoup plus tardives (144) (153) (169) (170).

Un premier paradigme utilisé pour étudier cette exploration visuelle est celui du **test de curiosité (Figure 17)** : deux images sont appariées, l'une « normale » et l'autre « incongrue », disposées l'une à côté de l'autre. Les patients Alzheimer regardent autant de temps les deux images, contrairement aux sujets sains qui passent plus de temps sur l'image incongrue (169).



*Figure 17 : Exemple de test de curiosité d'après Daffner et al 1992 (169)*

Un autre paradigme utilisé est celui de l'**exploration visuelle d'images incongrues** (169) (**Figure 18**) ou présentant des régions d'intérêt (153) (**Figure 19**). Chez les patients Alzheimer, il semble y avoir une altération de l'exploration visuelle de l'environnement, moins de curiosité, puisqu'ils explorent moins l'image insolite, leur zone visuelle explorée est moins grande, leur durée de fixation sur la zone incongrue moins importante, et leur latence d'entrée dans les régions d'intérêt (de la première fixation dans la zone d'intérêt) est plus longue.



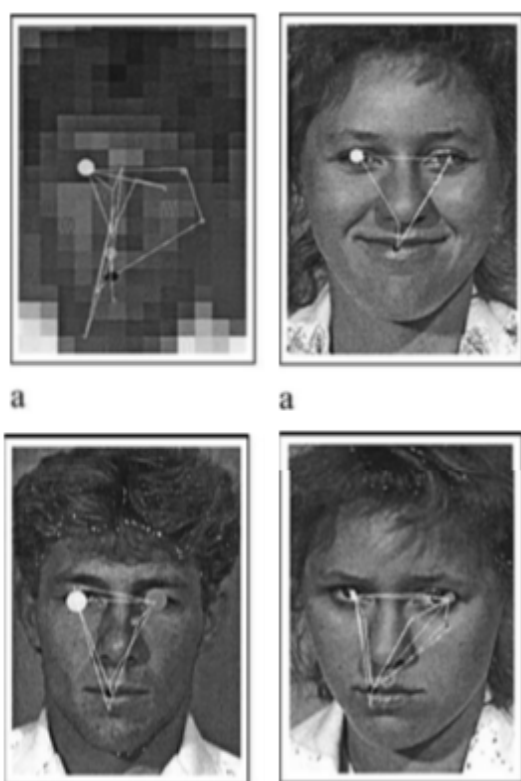
**Figure 18 : Exemple d'image incongrue (absence de pattes arrières) d'après Daffner et al 1992 (169)**



**Figure 19 : exemple de scène visuelle présentant des régions d'intérêt d'après Moser et al 1995 (153)**

De même, le **paradigme de lecture de l'horloge** (168), met en évidence des différences significatives entre patients Alzheimer et sujets contrôles, avec une exploration moins focalisée chez les patients Alzheimer, moins de fixations dans la région d'intérêt, une latence plus longue avant la première saccade dans la région d'intérêt, et des amplitudes plus courtes des saccades.

Le **paradigme de l'exploration de visages et d'émotions** (Figure 20) a également été utilisé pour étudier ces explorations visuelles (170) (171). Les patients Alzheimer et les sujets sains identifient avec le même taux de réussite les émotions présentées par les visages, mais leurs schémas d'exploration visuelle sont différents. Ainsi, les patients Alzheimer présentent moins de fixations sur le visage, notamment sur les yeux, et plus de fixations en dehors du visage.



**Figure 20 : Exemples d'exploration de visages dégradé, normal, souriant ou triste, chez un sujet sain, d'après Loughland et al 2002 (171)**

Ainsi, d'après ces études en eye-tracking, les patients Alzheimer semblent présenter des modifications qualitatives et quantitatives de l'exploration visuelle durant les tâches visuelles complexes, avec des patterns d'exploration visuelle désorganisés et inefficaces, et une diminution de la curiosité (moins de fixations et durée de fixation moins longues dans les régions d'intérêt, retard de découverte des régions d'intérêt...). Ces modifications de l'exploration visuelle chez les patients Alzheimer ne sont pas directement corrélées à la sévérité de la démence (notamment au score MMSE global).



Ces altérations semblent être le résultat :

- De modification attentionnelles : altérations attentionnelles dans la maladie d'Alzheimer, déjà décrites ci-dessus, avec altération du focus attentionnel et difficultés de désengagement attentionnel
- De l'altération du processus visuel, comme vu ci-dessus : les difficultés à lier différentes caractéristiques d'un objet entre elles peuvent également entraîner une mauvaise perception d'une région d'intérêt, d'un objet insolite ou inapproprié au contexte (113).
- De la majoration de l'apathie : apathie fréquente dans la maladie d'Alzheimer, se manifestant souvent par un manque d'intérêt, un déclin de curiosité et de motivation

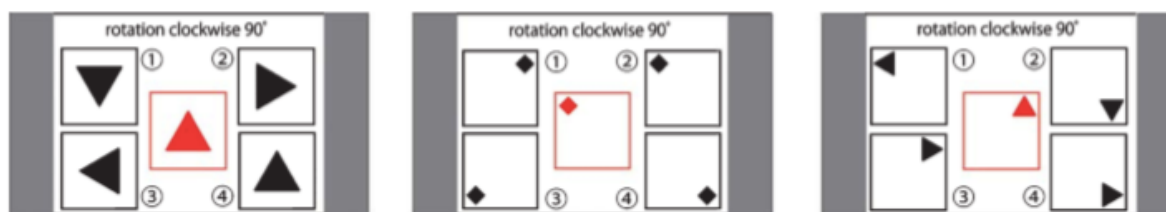
Ces études concernaient à nouveau de petits échantillons de patients (entre 10 et 20 en général), patients Alzheimer présentant des MMSE entre 20 et 24.

Nous allons maintenant nous intéresser à l'exploration visuelle au stade de Maladie d'Alzheimer prodromale.

## **2. Stade Maladie d'Alzheimer Prodromale**

Un paradigme d'exploration visuelle utilisé dans le MCI a été l'étude de l'exploration visuelle durant des tâches de rotations mentales (1) (**Figure 21**). On faisait réaliser des tâches de rotations mentales aux sujets (rotations de 0°, 90° ou 180° d'un *stimulus* visuel, rotations d'orientation, de position et tâches combinant orientation et position), ces tâches ayant déjà été validées pour évaluer les fonctions visuospatiales. On étudiait les schémas d'exploration visuelle des images, fixations et saccades, le rapport du nombre de fixations sur les réponses incorrectes par le nombre de fixations sur les réponses correctes (ratio RC), ainsi que le temps de réaction des sujets (temps entre l'apparition de l'image sur l'écran, et la réponse verbale du sujet), et le nombre de réponses correctes et incorrectes. Les patients Alzheimer avaient des temps de réaction plus longs et faisaient plus d'erreurs que les témoins sains et les sujets MCI. Les sujets MCI et les patients Alzheimer présentaient un plus grand nombre de fixations sur les différentes ROI (image centrale et les 4 images autour), ainsi que des saccades de plus petites amplitudes que les sujets sains. Le ratio RC était le plus important pour les patients Alzheimer, puis pour les patients MCI, et enfin pour les sujets contrôles. En posant un cut-off de 0,47 pour ce RC, à un angle de rotation de 180°, il était possible de distinguer les sujets MCI des sujets contrôles avec une probabilité de 80% (courbe ROC, sensibilité 80%, spécificité 80%, aire sous la courbe 0,81).

Ainsi, l'étude des tâches de rotations mentales, reposant sur des fonctions pariétales, permet de révéler des différences de stratégies d'exploration visuelle entre sujets sains, sujets MCI et patients Alzheimer.



**Figure 21 : Exemple de tâches de rotations mentales : Orientation, Position et Combinée. D'après Suzuki et al 2018 (1)**

Une étude s'est également intéressée à l'exploration visuelle de visages exprimant une émotion chez des sujets MCI (172) : 14 sujets MCI amnésique multidomaine (md-MCI+a) et 18 sujets MCI non amnésique multidomaine (md-MCI-a) ; comparés à des sujets âgés sains. On demandait aux sujets de regarder des visages exprimant des émotions sur un écran, avec enregistrement des mouvements oculaires en *eyetracking*. L'étude oculomotrice n'a révélé aucune différence significative sur l'exploration des visages entre les groupes, tous les participants semblant passer plus de temps sur la ROI des yeux. Les sujets md-MCI+a faisaient plus d'erreurs sur la reconnaissance des émotions que les deux autres groupes, mais ces erreurs n'étaient ainsi pas mises en lien avec des différences de stratégies d'exploration visuelle. Les auteurs suggéraient que ces erreurs puissent être dues à des difficultés à extraire les informations visuelles pertinentes (notamment de la ROI des yeux) pour les interpréter.

Ces études comprenaient elles aussi peu de patient MCI (de 10 à 30 environ), des patients MCI non spécifiques d'un domaine (a-MCI et md-MCI), et définis par les critères de Petersen *et al* de 2004 (8), plus à risque d'évoluer vers d'autres démences que les patients définis selon les critères de Maladie d'Alzheimer Prodromale (reposant sur des biomarqueurs cliniques et paracliniques). Les sujets MCI présentaient des MMSE autour de 27,5/30. Ces études utilisaient des techniques *d'eye-tracking* infra-rouge.

L'ensemble des principales études ayant analysé les explorations visuelles complexes dans la Maladie d'Alzheimer (MA) et la Maladie d'Alzheimer Prodromale (MAP) est résumé dans la tableau ci-dessous (**Tableau 2**) :

Premier Auteur Année Revue Titre	Paradigme visuel	Population	Evaluation cognitive	Eye-tracking	Résultats	Limites étude
K.R.Daffner 1992 <i>Neurology</i> <i>Diminished curiosity in patients with probable Alzheimer's disease as measured by exploratory eye movements</i>	Test de curiosité- Exploration visuelle d'images incongrues	12 patients MA probable ; 10 témoins sains appariés en âge	Sous-tests IMC de la <i>Blessed Dementia Scale</i> : MA $11 \pm 7,1$ ; témoins $0,9 \pm 0,88$ ( $p < 0,001$ )	Oui	Diminution de curiosité chez les patients MA probable, regardent autant la région visuelle normale que la région insolite contrairement aux témoins. MA explorent moins les images incongrues, moins de fixations et fixations plus courtes que les témoins. Résultats non corrélés à l'atteinte cognitive globale (résultats du bilan neuropsychologique)	Petite population- Bilan neuropsychologique non détaillé
A.Moser 1995 <i>Dementia</i> <i>Eye movement dysfunction in dementia of the Alzheimer type</i>	Recherche visuelle (lettre A) - Exploration visuelle d'une scène comportant des régions d'intérêt (cuisine)	10 patients MA légère à modérée; 12 témoins sains appariés en âge	MMSE MA $21,7 \pm 1,8$	Oui	Recherche visuelle désorganisée, stratégie de recherche inefficace. Diminution de curiosité, régions d'intérêt moins remarquées et remarquées plus tard par les MA (latence de la première fixation dans la ROI plus tardive)	Petite population- Bilan neuropsychologique non détaillé
J.K.Foster 1999 <i>Neuropsychology</i> <i>Visual Attention Deficits in Alzheimer's Disease: Simple Versus Conjoined Feature Search</i>	Recherche visuelle en série et en parallèle	9 patients MA légère, 11 patients MA modérée, 20 témoins sains appariés en âge	MMSE témoins $28,5 \pm 1,4$ ; MMSE MA Légère $23,3 \pm 2,7$ ; MMSE MA modérée $16,24 \pm 5,3$	Non	Altération de l'attention visuospatiale, détection visuelle ralentie chez les patients MA, en recherche parallèle mais encore plus en recherche en série, aggravée par la difficulté de la tâche et le nombre de distracteurs, corrélée à la sévérité de la MA	Petite population- Biais moteur (appuyer sur un bouton lorsque la cible visuelle est détectée) - Pas d' <i>eye-tracking</i> , mesure moins objective de l'exploration visuelle
A.Rösler 2000 <i>Neuropsychology</i> <i>Alterations of Visual Search Strategy in Alzheimer's Disease and Aging</i>	Recherche visuelle (chiffre parmi des lettres)	8 patients MA ; 16 témoins sains (8 jeunes, 8 appariés en âge aux MA)	MMSE MA $25,8 \pm 3$ ; MMSE témoins sains âgés $29,4 \pm 0,9$	Oui	Déficit du désengagement attentionnel chez les MA, initiation plus lente des saccades, et altération des stratégies de recherche visuelle: allongement du temps de détection, plus de fixations et fixations plus longues chez les MA que chez les témoins sains	Petite population - Biais moteur (appuyer sur un bouton lorsque la cible visuelle est détectée)
R.Parasuraman 2000 <i>Neuropsychologia</i> <i>Alzheimer disease constricts the dynamic range of spatial attention in visual search</i>	Recherche visuelle en parallèle et en série, avec des indices localisateurs valides/neutres/invalides	12 patients MA ; 30 témoins (15 jeunes, 15 appariés en âge aux MA)	<i>Logical Memory Delayed subtest</i> de la <i>Wechsler Memory Scale</i> : MA $1,2 \pm 0,6$ ; témoins jeunes $10,5 \pm 1$ ; témoins appariés âge $11,3 \pm 1,1$	Non	Réduction du focus attentionnel chez les MA, allongement du temps de détection visuelle, nettement aidés par les indices localisateurs, plus gênés par les indices invalides que les témoins sains, importance de la taille de l'indicateur	Petite population - Biais moteur ou verbal (ne décrivent pas comment les sujets annoncent la détection de la cible visuelle) - pas d' <i>eye-tracking</i> , mesure moins objective de l'exploration visuelle

Explorations visuelles complexes et Maladie d'Alzheimer Prodromale

<p>A.D.Baddeley 2001 <i>Brain</i>  <i>Attentional control in Alzheimer's disease</i></p>	<p>Attention visuelle focale - Recherche visuelle en simple et double-tâche</p>	<p>36 patients MA ; 72 témoins (36 jeunes; 36 appariés en âge aux MA)</p>	<p>MMSE MA 19.94 ± 1.78</p>	<p>Non</p>	<p>Attention visuospatiale focale conservée chez les MA; recherche visuelle ralentie, moins précise, plus d'erreurs chez les MA, et plus gênée par les distracteurs; moins bonne performance aux double- tâches chez les MA</p>	<p>Petite population- Biais moteur (appuyer sur un bouton lorsque la cible visuelle est détectée)- Pas d'<i>eye-tracking</i> , mesure moins objective de l'exploration visuelle</p>
<p>A.Tales 2002 <i>Neuropsychologia</i>  <i>Visual search in Alzheimer's disease: a deficiency in processing conjunctions of features</i></p>	<p>Recherche visuelle en parallèle et en série</p>	<p>15 patients MA; 15 témoins sains appariés en âge</p>	<p>MMSE MA 20,2</p>	<p>Non</p>	<p>Recherche visuelle en parallèle conservée chez les MA. Difficultés pour la recherche en série chez les MA. Altération des stratégies de recherche visuelle. Défaut de traitement de l'information, déconnectivité corticale, difficultés pour lier différentes caractéristiques d'une même cible visuelle</p>	<p>Petite population - Biais moteur (appuyer sur un bouton lorsque la cible visuelle est détectée) - Pas d'<i>eye-tracking</i> , mesure moins objective de l'exploration visuelle</p>
<p>A.Tales 2004 <i>Neuropsychologia</i>  <i>The effects of saliency and task difficulty on visual search performance in ageing and Alzheimer's disease</i></p>	<p>Recherche visuelle en condition saillante (cible blanche, distracteurs gris) ou non saillante, niveau de difficulté variable (latéralisation d'un point plus ou moins marquée à l'intérieur de la cible en cercle).</p>	<p>12 patients MA; 16 témoins sains appariés en âge</p>	<p>MMSE MA 22,4 ± 1; MMSE témoins 28,2 ± 1,13</p>	<p>Non</p>	<p>Recherche visuelle chez les MA altérée par une plus faible saillance ainsi que par la difficulté de la tâche visuelle. Déficit attentionnel chez les MA (désengagement de l'attention visuospatiale) et défaut de traitement de l'information visuelle</p>	<p>Petite population - Biais moteur (appuyer sur un bouton lorsque la cible visuelle est détectée) - Pas d'<i>eye-tracking</i>, mesure moins objective de l'exploration visuelle</p>
<p>U.P.Mosimann 2004 <i>Brain</i>  <i>Visual exploration behaviour during clock reading in Alzheimer's disease</i></p>	<p>Lecture d'une horloge à différents horaires définis</p>	<p>24 patients MA; 24 témoins appariés en âge</p>	<p>MMSE MA 20,1 ± 5,4; MMSE témoins 29,1 ± 0,8</p>	<p>Oui</p>	<p>Exploration visuelle altérée chez les MA: moins de fixations dans les régions d'intérêt, latence de la première fixation dans la ROI allongée, fixations plus longues, exploration moins focalisée. Altérations mises en lien avec l'atteinte pariétale.</p>	<p>Petite population - Biais moteur (appuyer sur un bouton lorsque l'heure est lue pour passer à l'heure suivante)</p>
<p>A.Tales 2005 <i>Neurocase : The Neural Basis of Cognition</i>  <i>Abnormal visual search in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease</i></p>	<p>Recherche visuelle en série en condition non saillante (cible: flèche pointant vers la droite ou la gauche), au milieu de distracteurs (flèches pointant vers le haut ou le bas)</p>	<p>13 patients a-MCI ; 12 patients MA; 20 témoins sains</p>	<p>MMSE a-MCI 25.8 ± 1.6 ; MMSE MA 21.5 ± 2.8 ; MMSE témoins 28.1 ± 0.7</p>	<p>Non</p>	<p>Altération de la recherche visuelle chez les a-MCI et les MA, allongement du temps de détection de la cible visuelle, plus d'erreurs, difficultés significativement majorées par la présence de distracteurs, par une faible saillance de la cible, et par un indicage invalide. Les patients a-MCI présentent des difficultés intermédiaires entre celles des témoins sains et des patients MA.</p>	<p>Petite population - Pas d'<i>eye-tracking</i>- Biais moteur (appuyer sur un bouton lorsque la cible visuelle est détectée) - MCI défini par critères de Petersen 2004, ne s'appuyant pas sur les biomarqueurs décrits ensuite - Pas de distinction en sous-groupe de MCI selon l'atteinte cognitive au premier plan</p>

<p>A.Rüßler 2005 Cortex</p> <p><i>The "zoom lens" of focal attention in visual search: changes in aging and Alzheimer's disease</i></p>	<p>Recherche visuelle d'une cible (objet commun: chapeau, basket, montre...préalablement présenté), seule ou au milieu de distracteurs (3 ou 5), positionnés en arc de cercle</p>	<p>9 patients MA; 18 témoins sains (9 appariés en âge; 9 jeunes)</p>	<p>MMSE MA 24.1 ± 4,2; MMSE témoins même âge 29.0 ± 0,4</p>	<p>Oui</p>	<p>Altération de la recherche visuelle dans la MA: plus d'erreurs, temps de détection plus long, plus de fixations et fixations plus longues dans les ROI périphériques; pas de différence significative entre les groupes dans la ROI centrale. Difficultés attentionnelles chez les MA (diminution de taille du focus attentionnel, difficultés de désengagement attentionnel) et défaut de traitement de l'information visuelle rendant la recherche moins efficace</p>	<p>Petite population - Biais moteur (appuyer sur un bouton lorsque la cible visuelle est détectée)</p>
<p>P.M.McLaughlin 2010 Neurocase : The Neural Basis of Cognition</p> <p><i>Shifting efficacy, distribution of attention and controlled processing in two subtypes of mild cognitive impairment: Response time performance and intraindividual variability on a visual search task</i></p>	<p>Recherche en parallèle et en série, avec ou sans distracteur, en condition saillante et non-saillante, de difficulté variable</p>	<p>11 patients a-MCI; 10 patients md-MCI+a; 12 témoins sains appariés en âge</p>	<p>MMSE a-MCI 27,4 ± 2,5; MMSE md-MCI+a 27,4 ± 2,7; MMSE témoins sains 29,2 ± 1</p>	<p>Non</p>	<p>Temps de détection significativement allongé par la difficulté de la tâche visuelle, par la faible saillance, et par la recherche en série chez les md-MCI+a. qui présentent les mêmes difficultés que les patients MA, mais moins sévères. Mêmes résultats chez a-MCI et témoins, contrairement à l'étude de Tales de 2005: meilleur niveau cognitif global et un meilleur niveau d'éducation dans leur population a-MCI? Différences significatives dans le groupe md-MCI+a : reflètent un même processus pathologique, mais à un stade plus avancé dans le groupe md-MCI+a?</p>	<p>Petite population - Pas d'eye-tracking- Biais moteur (appuyer sur un bouton lorsque la cible visuelle est détectée) - MCI défini par critères de Petersen 2004, ne s'appuyant pas sur les biomarqueurs décrits ensuite</p>
<p>I.V.Viskontas 2011 Neuropsychologia</p> <p><i>Visual search patterns in semantic dementia show paradoxical facilitation of binding processes</i></p>	<p>Recherche visuelle d'une cible parmi des distracteurs, en parallèle (effet pop-out) et en série</p>	<p>17 patients MA; 21 témoins sains appariés en âge; 18 DFT (12 sujets avec variant comportemental; 6 sujets avec démence sémantique)</p>	<p>MMSE MA 21.5 ± 5.3; MMSE DFT comportementale 26.9 ± 2.7; MMSE DFT démence sémantique 24.0 ± 3.1; MMSE témoins sains 29.2 ± 0.9</p>	<p>Oui</p>	<p>Recherche visuelle plus lente et moins précise chez les sujets MA, en recherche en série et en parallèle, ils explorent plus d'image avant de détecter la cible. Les patients DFT semblent avoir une recherche visuelle préservée. Les patients présentant une démence sémantique présentent même de meilleurs résultats que les témoins sains en recherche en série (vitesse de détection plus rapide)</p>	<p>Petite population - Biais moteur (appuyer sur un bouton lorsque la cible visuelle est détectée)</p>

<p>V. Vallejo 2016 <i>Frontiers in Aging Neuroscience</i>  <i>Effects of Alzheimer's Disease on Visual Target Detection : A "Peripheral Bias"</i></p>	<p>Recherche visuelle d'une cible sur un écran rond, cible plus ou moins excentrée par rapport au milieu de l'écran.</p>	<p>18 patients MA ; 20 sujets sains appariés en âge.</p>	<p>MoCA MA 19,4 ± 4,5 ; MoCA sujets sains 28,5 ± 1,1.</p>	<p>Oui</p>	<p>Patients MA : détectent moins de cibles dans la région centrale de l'écran (jusqu'à 10°), présentent moins de fixations centrales, et plus de fixations périphériques que les sujets sains. Temps de réaction allongé chez les MA (temps entre l'apparition de la cible, et la réponse motrice consistant à appuyer sur le bouton lorsqu'elle est détectée). En faveur d'un défaut d'attention sélective chez les sujets MA, la détection de cible centrale reposant sur une capacité attentionnelle sélective (attention volontaire endogène), alors que la détection de cible périphérique repose sur la perception automatique (attention spatiale automatique exogène).</p>	<p>Petite population - Biais moteur (appuyer sur un bouton lorsque la cible visuelle est détectée)</p>
<p>DL.McCade 2018 <i>Journal of Alzheimer's Disease</i>  <i>Visual Processing of Emotional Faces is Preserved in Mild Cognitive Impairment.</i></p>	<p>Exploration de visages exprimant une émotion; reconnaissance d'émotions faciales.</p>	<p>32 sujets MCI, dont 18 md-MCI-A et 14 md-MCI+a ; 18 sujets sains appariés en âge</p>		<p>Oui</p>	<p>Aucune différence significative sur l'exploration des visages entre les groupes, tous les participants passent plus de temps sur la ROI des yeux. Sujets md-MCI+a : plus d'erreurs sur la reconnaissance des émotions que les deux autres groupes, non en lien avec des stratégies d'exploration visuelle différentes, erreurs peut-être dues à des difficultés à extraire les informations visuelles pertinentes (notamment de la ROI des yeux) pour les interpréter.</p>	<p>Petite population. MCI défini par critères de Petersen 2004, ne s'appuyant pas sur les biomarqueurs décrits ensuite.</p>
<p>A.Suzuki 2018 <i>Journal of Alzheimer's Disease</i>  <i>Establishing a New Screening System for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease with Mental Rotation Tasks that Evaluate Visuospatial Function</i></p>	<p>Etude de l'exploration visuelle durant des tâches de rotation mentale, qui ont déjà été validées pour évaluer les fonctions visuospaciales : tâches de rotation d'orientation, de position et tâches combinant orientation et position.</p>	<p>15 patients MCI (a-MCI et md-MCI+a, sans distinction en sous-groupe) ; 15 patients MA ; 15 Témoins sains appariés en âge</p>	<p>MMSE MCI 27 ± 1.6 ; MMSE MA 23.3 ± 2.2 ; MMSE témoins sains 28.9 ± 0.8</p>	<p>Oui</p>	<p>Schémas d'exploration visuelle altérés chez les MA, et dans une moindre mesure chez les MCI : temps de réaction plus long, plus de fixations et fixations plus longues que les témoins sains, moins bonne précision, et plus grande latence avant la 1e fixation sur la réponse correcte. Ratio RC = nbe fixations sur des réponses incorrectes/ nbe fixations sur les réponses correctes : Ce ratio RC était le plus important pour les patients MA, puis les patients MCI, et enfin les sujets contrôles. En posant un cut-off de 0,47 pour ce RC à un angle de rotation de 180°, il était possible de distinguer les sujets MCI des témoins sains avec une probabilité de 80% (courbe ROC, Se 80%, Sp 80%, AUC 0,81).</p>	<p>Petite population - Biais moteur (signal verbal lorsque la réponse correcte est détectée) - MCI défini par critères de Petersen 2004, ne s'appuyant pas sur les biomarqueurs décrits ensuite - Pas de distinction en sous-groupe de MCI selon l'atteinte cognitive au premier plan</p>

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des principales études concernant les explorations visuelles complexes dans la maladie d'Alzheimer

### III. PARTIE II DE L'ETUDE LYLO

#### A. Rationnel des explorations visuelles complexes : objectifs LYLO II

On comprend désormais l'intérêt grandissant de l'étude oculomotrice pour le dépistage des troubles cognitifs, et notamment de la dysfonction visuospatiale grâce à l'étude des explorations visuelles complexes, dès les stades précoces de la maladie d'Alzheimer, et afin de prouver leur intérêt en tant que biomarqueurs diagnostiques. Les techniques de *video-tracking* oculaires, fiables, reproductibles, non invasives et peu coûteuses permettent d'étudier les mouvements oculomoteurs avec précision.

L'étude LYLO (Les Yeux L'Ont) s'est donc intéressée à l'analyse oculomotrice dans la Maladie d'Alzheimer, au stade prodromal et au stade de démence légère.

**La première partie de l'étude s'est d'abord intéressée à l'étude des saccades.**

En effet, quelques études ont déjà décrit les altérations des saccades comme étant un potentiel signe précoce de la maladie d'Alzheimer (74) (144) (147) (173) (174) (175) (176) (177). L'exécution des saccades volontaires horizontales, ou leur inhibition, impliquent des structures sous-cortico-fronto-pariétales très précocement atteintes par les dépôts pathologiques de la maladie d'Alzheimer, comme le noyau caudé et le précunéus (178) (179).

**La première partie de l'étude LYLO (180) s'est ainsi consacrée à l'étude des saccades ainsi que des antisaccades, chez des patients diagnostiqués MAP** selon les critères diagnostiques de Dubois 2010 (IWG-1 révisés), et a comparé les résultats à ceux de patients atteints d'une maladie d'Alzheimer à un stade modérée, ainsi qu'à des témoins sains. Cette première partie d'étude a mis en évidence un plus grand nombre d'erreurs aux antisaccades, statistiquement significatif, chez les patients MAP que chez les témoins sains (46,9% *versus* 24,3%,  $p < 0,001$ , analyse automatique). Elle a également montré un continuum sur les latences des saccades codées manuellement, entre MCI amnésique et Alzheimer modéré, une altération croissante de l'inhibition des saccades-réponses à un *stimulus* et de l'initiation de saccades volontaires correctes. Ainsi, les auteurs ont conclu à l'utilité de l'étude oculomotrice pour le diagnostic de la MAP : en effet, **à l'aide d'un simple test d'antisaccades automatisé, il est possible de détecter précocement une altération d'inhibition de saccades-réponses à un *stimulus* chez des patients présumés MAP.** Cette altération des antisaccades n'est cependant pas spécifique de la maladie d'Alzheimer. **La première partie de l'étude LYLO a également comporté l'analyse d'une tâche de décision spatiale, qui n'a pas montré de différence significative entre MAP et témoins sains, mais une différence significative entre Alzheimer *vs.* MAP et Alzheimer *vs.* témoins sains.** Ainsi, les patients Alzheimer faisaient plus d'erreurs dans cette tâche de décision spatiale, avec un taux d'erreurs corrélé

aux résultats du DMS 48, du MMSE et des fluences sémantiques. Ce taux d'erreur n'était pas corrélé avec les résultats aux tâches de saccades et d'antisaccades, ni aux vitesses de traitement de l'information, ni aux performances attentionnelles. L'hypothèse était donc qu'une dysfonction visuospatiale soit à l'origine de ces erreurs à la tâche de décision spatiale, et qu'elle pourrait distinguer les a-MCI des patients Alzheimer légers.

Désormais, **le but de la deuxième partie de l'étude LYLO, intéressant cette thèse, est d'étudier les explorations visuelles complexes comme biomarqueur diagnostique potentiel de la maladie d'Alzheimer**, dès sa forme prodromale, notamment en déterminant s'il existe une différence de recherche visuelle ou de curiosité entre sujets MA, sujets MAP et contrôles sains.

En effet, comme nous venons de le voir, la dysfonction visuospatiale semble apparaître précocement dans le processus pathologique de la maladie d'Alzheimer, en lien avec les lésions précoces temporales, pariétales et occipitales. Les études (décrites ci-dessus) sur le sujet sont peu nombreuses, et concernent peu de patients. Ainsi, il semblait licite d'étudier à nouveau ces fonctions visuospatiales, à travers l'analyse des capacités d'exploration visuelle complexe, à l'aide d'un système *d'eye-tracking*, dès le stade prodromal de la maladie d'Alzheimer, et leur intérêt en tant que biomarqueur précoce de cette maladie.



## **B. Matériels et méthodes**

### **1. Schéma de l'étude**

« Les Yeux l'Ont » ou « LYLO » est une étude transversale, multicentrique française (CHU de Bordeaux, Hospices Civils de Lyon (HCL), Hôpital de la Timone-Marseille (APHM)), physiopathologique, contrôlée avec des sujets sains. Cette étude a été menée dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique (code promoteur CHU BX 2011/22, ClinicalTrials.gov NCT01630525), et approuvée par le comité d'éthique de Bordeaux. Trois groupes de 30 patients ont été planifiés, un groupe avec Maladie d'Alzheimer au stade prodromal (MAP), un groupe avec maladie d'Alzheimer typique aux stades légers à modérés (MA), et un troisième groupe comportant des sujets sains contrôles, appariés en âge (+/- 5 ans) au groupe MAP, tous ces sujets étant recrutés dans l'un des trois centres universitaires participant à l'étude. Les sujets contrôles étaient des connaissances des patients, ou de leur entourage familial, et étaient indemnisés à hauteur de 150 euros (participation à la recherche et les trajets).

### **2. Critères d'éligibilité**

Tous les patients devaient être âgés de plus de 60 ans, et affiliés au régime de la sécurité sociale. Le consentement écrit de chaque participant à l'étude, ou de son représentant légal, a été recueilli.

Les patients Alzheimer ou MAP avaient été recrutés parmi les consultations « mémoire » spécialisées de chacun des trois centres d'études. Ils ont ainsi reçu une évaluation neuropsychologique, biologique et une IRM cérébrale dans le cadre du bilan diagnostique. La réalisation d'une ponction lombaire à titre diagnostique n'était pas exigée par le protocole, mais en pratique souvent réalisée dans ces centres médicaux.

#### a) Groupe « Maladie d'Alzheimer Prodromale »

Les patients MAP étaient recrutés lors de consultations spécialisées dans l'un des trois centres « mémoire ».

Les critères diagnostiques de MAP utilisés étaient ceux de l'IWG-1, rédigés en 2007 puis révisés en 2010 (49) (56) (57) :

- Une plainte mnésique rapportée par le patient ou son entourage, d'évolution progressive sur plus de 6 mois
- Un syndrome amnésique de type hippocampique, défini par : un rappel libre très faible malgré un encodage adéquat, une diminution du rappel total en raison de l'absence d'effet de l'indiçage (RL/RI-16 items avec un rappel libre total inférieur à 17, ou rappel total inférieur à 40), ou un trouble de la reconnaissance et de nombreuses intrusions au score « *Free and Cued Selective Reminding test* » (FCSRT)
- La persistance des troubles mnésiques à une évaluation ultérieure (>3 mois)
- L'absence de détérioration cognitive globale (MMSE supérieur ou égal à 24 ; ou suivant l'appréciation du clinicien)
- Des activités complexes de la vie quotidienne (IADL) normales ou légèrement altérées (seulement le premier niveau atteint)
- Un score CDR (*Clinical Dementia Rating Scale*) inférieur ou égal à 0,5
- Une atrophie médio-temporale/hippocampique (IRM cérébrale), ou un hypométabolisme temporo-pariétal (TEP ou SPECT), ou, si disponible, un ratio A $\beta$ 42/tau anormal dans le LCR (ponction lombaire non obligatoire)
- Exclusion des autres maladies pouvant occasionner un MCI

b) Groupe « Maladie d'Alzheimer »

Les patients Alzheimer étaient recrutés selon les critères diagnostiques cliniques NINDS-ADRDA actualisés selon Dubois *et al* en 2007 et 2010 (critères IWG-1) (49) (56) (57). Les patients Alzheimer devaient avoir un MMSE supérieur ou égal à 20, et inférieur à 24. La ponction lombaire diagnostique n'était pas requise.

c) Groupe « Témoins »

Les sujets contrôles ne devaient pas présenter de plainte mnésique ou cognitive. Concernant l'évaluation neuropsychologique, selon le niveau d'études, le MMSE devait être supérieur ou égal à 24 (si le niveau d'études était bas, pas d'obtention du certificat d'études en école primaire) ou à 26 (haut niveau d'études, obtention du certificat d'études ou plus), et le RL/RI-16 devait être normal également.

### **3. Critères d'exclusion**

Une évaluation orthoptique était réalisée. Tous les patients présentant des troubles de l'oculomotricité, des strabismes (à l'appréciation du clinicien) ou une baisse d'acuité visuelle (ne lisant pas au minimum un score Parinaud 8 de près avec correction) ont été exclus de l'étude.

Par ailleurs, les patients présentant une dépression, diagnostic clinique ou corrélé à un score supérieur ou égal à 10 sur l'échelle GDS (*Geriatric Depression Scale*) ont également été exclus.

Les sujets contrôles rapportant une plainte mnésique ou toute autre plainte cognitive significative, ou présentant des anomalies au bilan neuropsychologique à l'inclusion (pouvant laisser supposer une altération des fonctions cognitives) n'ont pas été retenus non plus.

Enfin, tout sujet ne pouvant pas donner son consentement éclairé était également exclu.

### **4. Procédure de l'étude**

La période d'inclusion était de 24 mois. La durée de participation de chaque participant était d'un mois au maximum, pour une durée totale d'étude de 24 mois.

La visite d'inclusion était assurée par le médecin investigateur, et comprenait la signature du consentement éclairé ; la réalisation d'un bilan neuropsychologique chez tous les sujets contrôles, et chez les sujets Alzheimer ou MAP uniquement si le dernier bilan datait de plus de 3 mois ; le contrôle du MMSE et des activités de la vie quotidienne avant réalisation du bilan oculométrique (afin de vérifier l'absence de conversion des sujets MAP dans les trois derniers mois, bien que ce fut hautement improbable). L'examineur vérifiait également les critères d'éligibilité.

La visite d'étude avait ensuite lieu au maximum 1 mois après la visite d'inclusion, et comportait un contrôle du MMSE et des activités de la vie quotidienne, et la réalisation du bilan oculométrique automatisé.

### **5. Bilan neuropsychologique**

Le bilan neuropsychologique était réalisé lors de l'étape diagnostique, en amont de la recherche, et correspondait à un bilan habituellement réalisé dans les centres spécialisés « mémoire » (cohorte française MEMENTO) (181), et utilisé pour poser le diagnostic de maladie d'Alzheimer dans les 3

centres participant à l'étude. Il était répété lors de l'inclusion si le dernier bilan datait alors de plus 3 mois.

Ce bilan comprenait :

- Le MMSE (*Mini Mental Status Examination*) (version GRECO) permettant d'effectuer une évaluation cognitive globale de manière standardisée (67)
- FCSRT : Des rappels libres/indicés, immédiats et différés (RL/RI-16 items : Test de Gröber et Brusckhe) pour apprécier la mémoire verbale épisodique (apprentissage, contrôle de l'encodage) (182)
- Des tests de reconnaissance visuelle développés pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer (DMS 48) (76)
- Des tests de fluences verbales (littérale : lettre P ; et catégorielle) pour évaluation de la mémoire sémantique et des fonctions exécutives
- Le Trail Making Test (TMT) A (attention visuelle, vitesse de traitement de l'information) et B (contrôle exécutif, flexibilité mentale, mémoire de travail) (183)
- Le Test des Codes (DSST) de la WAIS (échelle d'intelligence adulte de Wechsler) : mémoire de travail, rapidité, précision grapho-motrice, attention, analyse de l'espace visuel, mise en place de stratégies efficaces, flexibilité mentale...(184)
- L'échelle CDR : évalue la dimension cognitive (mémoire, orientation, jugement) et la dimension fonctionnelle (activités de la vie quotidienne), sensible pour différencier les patients sains, MCI et TCM (185).
- La DO 90 (Dénomination Orales) : production du langage (186)
- Le test des similitudes : sous-test de l'échelle d'intelligence de Wechsler (WAIS) : évalue les capacités d'abstraction verbale d'un individu ; test sensible aussi aux dysfonctionnements de la mémoire sémantique (184)
- *Digit-span* (empan de chiffres) : sous-test de la WAIS, estimant le fonctionnement de la mémoire de travail, rappel immédiat, attention auditive... (184)

Cet ensemble de tests était complété par un questionnaire d'évaluation des activités instrumentales de la vie quotidienne (ADL, IADL) (187), et par des échelles d'évaluation de l'anxiété et de la dépression (GDS) (188).

## **6. Bilan oculométrique**

Les mouvements oculaires ont été enregistrés à l'aide d'un dispositif automatisé non invasif et mobile proposé par la société *e(ye)BRAIN /Suricog®* : le vidéo-oculomètre à caméra infrarouge *e(ye)BRAIN TRACKER* (modèle EBT1). Il enregistrait les mouvements des yeux à une fréquence de 300Hz en mode binoculaire, avec une précision spatiale de 0,5°, et une latence de +/-2ms. Ce système avait été validé pour l'usage médical par la Communauté Européenne (Classe Iia, ISO9001, ISO13485).

Les stimulations visuelles ont été réalisées par le logiciel *meyeParadigm (software 1.18)*, sur un écran d'au moins 21 pouces, avec une résolution de 1920x1080 pixels, positionné à 60 cm du sujet. Les sujets étaient assis en face de l'écran, dans le noir, portaient un casque sur lequel était fixée la caméra infrarouge, avec leur menton et leur front appuyés contre un support.

Chaque session d'enregistrement débutait par un entraînement permettant la calibration, où on demandait au sujet de regarder 9 cibles consécutives, recouvrant tout le champ visuel. L'enregistrement durait 45 minutes, avec des périodes de repos, permettant la réalisation des différents paradigmes et tâches visuelles. Chaque pause était suivie d'une nouvelle calibration. Les séances d'enregistrement ont été réalisées par des praticiens hospitaliers entraînés à l'utilisation du dispositif.

Les résultats ont été analysés par le logiciel *meyeAnalysis (software 1.18)*. Des régions d'intérêt visuelles numériques (*Regions of Interest « ROI »*) ont été utilisées pour les différents paradigmes.

Les tâches visuelles complexes comportaient un paradigme de recherche d'item, une tâche de curiosité, et des tâches d'exploration d'images incongrues et de visages.

### a) La tâche de recherche visuelle

**Le paradigme de recherche visuelle** a pour but une détection d'item (**Figure 22**) : le sujet devait d'abord fixer une croix au centre de l'écran, puis un objet-cible (ex : lettre T) lui était présenté pendant 1000 msec ; puis six lettres apparaissaient en arc de cercle sur l'écran. Le sujet devait donner un signal sonore (vocal) dès que l'objet-cible était repéré. Les variables explorées étaient la latence moyenne de détection de la cible, le nombre moyen de fixations, et le temps de fixation dans la région d'intérêt (sur la cible).

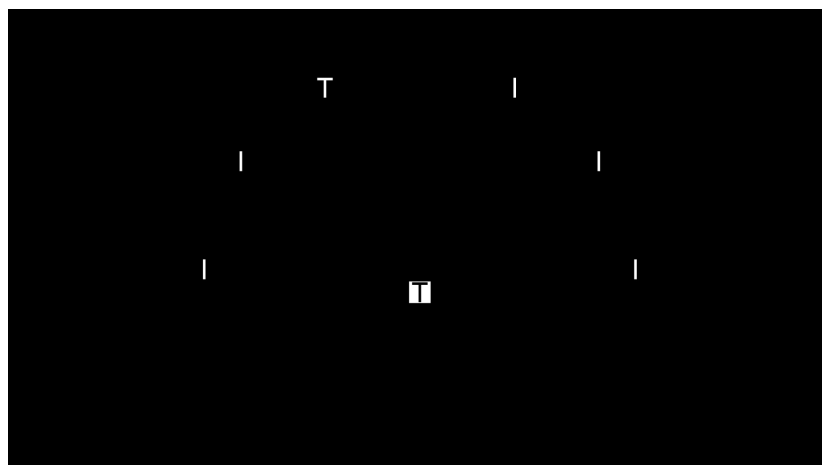
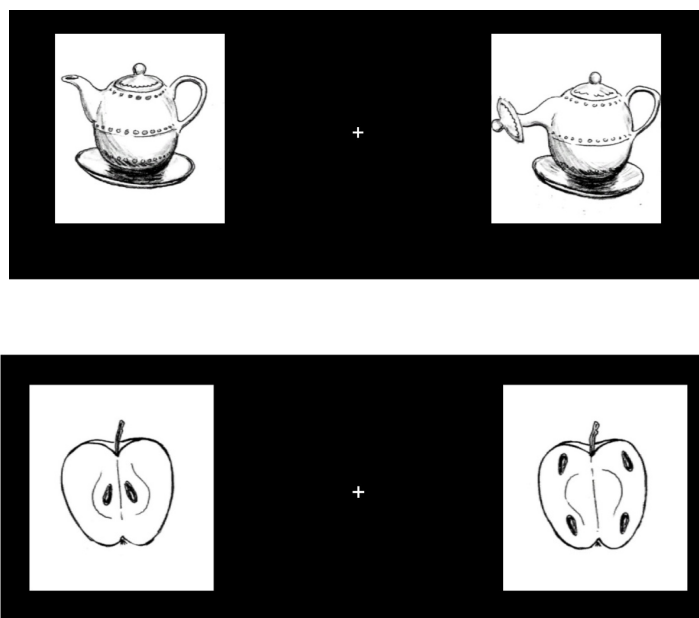


Figure 22 : Paradigme de recherche visuelle de LYLO (objet-cible : la lettre « T »)

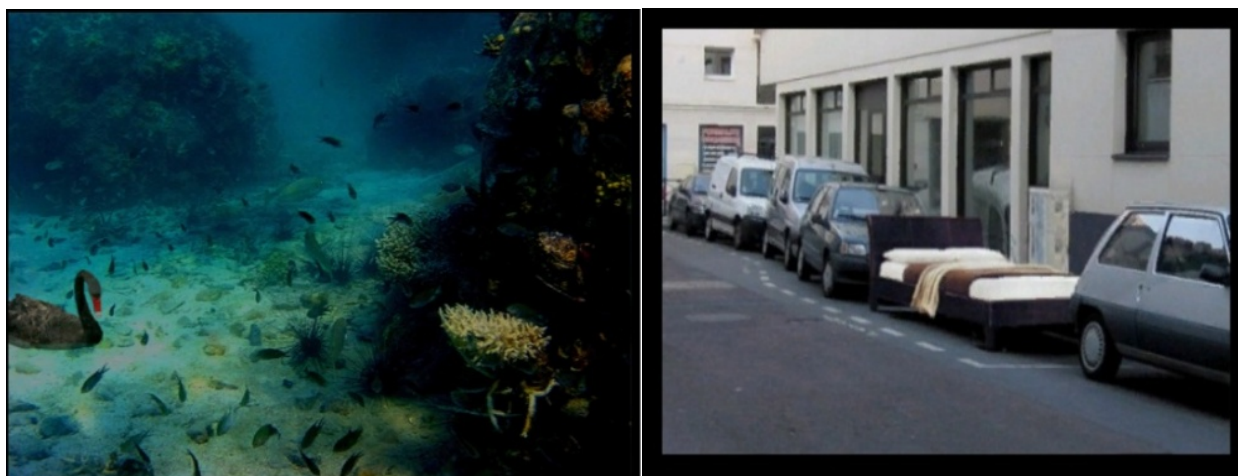
b) Les stratégies d'exploration et la curiosité

Concernant le paradigme de curiosité (Figures 23 et 24) : des paires d'images, dont l'une était « anormale » (incongrue), étaient présentées au sujet, et on lui demandait de regarder celle qu'il « aimait » le plus. La variable étudiée était le pourcentage de temps passé à regarder l'image « normale » et l'image « anormale ».



Figures 23 et 24 : Les deux paires d'images utilisées dans l'étude LYLO pour le test de curiosité

**Concernant les stratégies d'exploration (Figures 25 et 26) :** un paysage contenant une image insolite était présenté au sujet, et ce dernier pouvait explorer l'image tel qu'il le souhaitait durant la durée de l'épreuve. Au total, deux paysages étaient présentés (un fond marin et une rue).



*Figures 25 et 26 : Les deux paysages contenant un objet visuel insolite présentés dans l'étude LYLO.*

De même, pour l'**exploration des visages**, plusieurs visages étaient successivement présentés au sujet : des visages normaux, puis des visages dégradés, et le sujet était libre de les explorer comme il le souhaitait. Puis, on proposait des épreuves avec ces visages : présentation d'un visage (normal ou dégradé), qu'il fallait ensuite reconnaître parmi une série de visages normaux ; ou présentation de visages (normaux ou dégradés) exprimant une émotion, émotion qu'il fallait ensuite reconnaître parmi une liste de possibilités.

Les variables enregistrées étaient la durée de fixation sur l'image totale et sur la région d'intérêt insolite pour les paysages, et sur les régions d'intérêt « yeux », « nez » et « bouche » pour les visages.

## **7. Critère de jugement**

Le critère de jugement principal de cette 2<sup>ème</sup> partie de l'étude LYLO consistait à mettre en évidence une **différence significative d'exploration visuelle complexe** entre patients MAP et patients Alzheimer, et entre patients MAP et témoins sains, grâce aux différentes variables étudiées, citées ci-dessus.

## **8. Analyses statistiques**

La taille des échantillons de patients a été calculée afin de répondre au mieux à l'objectif principal de l'étude (comparaison des paramètres d'exécution de saccades entre les groupes MAP et contrôle, puis entre les groupes MAP et MA), et ce calcul a donc été basé sur le critère de jugement principal de l'étude, soit le pourcentage d'erreurs aux antisaccades. En faisant l'hypothèse d'un pourcentage d'erreurs aux antisaccades de 60 +/- 30 (moyenne +/- SD) pour le groupe MAP, et de 25 +/- 38 dans le groupe contrôle, et selon la formule du test de Student avec un risque alpha de 5% et une puissance 1-Béta de 80%, il était alors nécessaire d'inclure au moins 20 participants dans chaque groupe. En tenant compte de ce calcul, de la littérature, du nombre de centres et de leur capacité de recrutement, il a été décidé d'inclure 30 patients par groupe, soit 90 participants au total.

Les données ont été saisies par le service de dactylocodage de l'université, en double saisie, première saisie sous EpiData, puis validation par un opérateur différent par le logiciel DBS. Les données ont ensuite été analysées par l'unité de soutien méthodologique à la recherche clinique (USMR) du CHU de Bordeaux. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS\* (version n° 9.1)

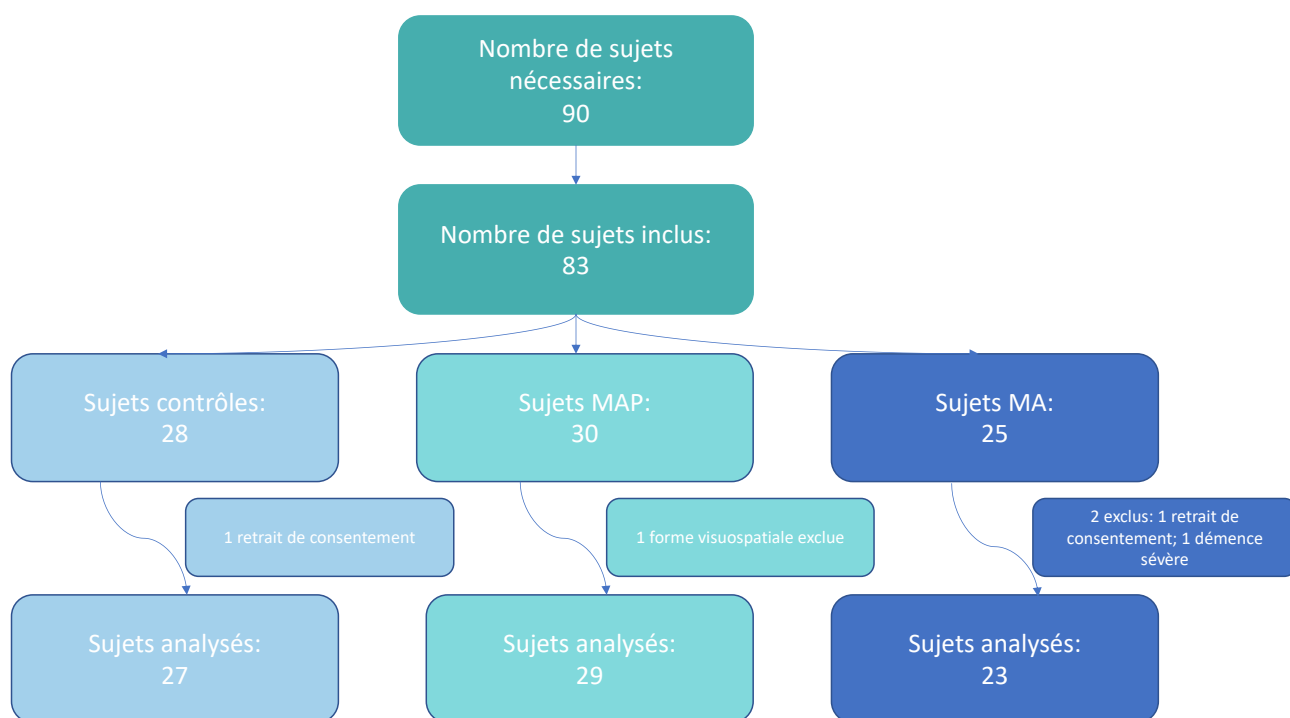
**Concernant l'analyse des critères de jugement secondaires de l'étude, intéressant donc cette thèse :** les altérations des stratégies d'explorations visuelles sont des variables quantitatives et sont décrites en termes d'effectif, moyenne, écart-type et intervalle de confiance à 95% de la moyenne, médiane, minimum, maximum, Q1 et Q3. Les comparaisons deux à deux entre les groupes des différents paramètres ont utilisé le test paramétrique de Student pour les données appariées (comparaison MAP/contrôles) ou non appariées (comparaison MAP/MA), ou le test non paramétrique de Wilcoxon pour les données appariées (comparaison MAP/contrôles) ou non appariées (comparaison MAP/MA) si l'hypothèse de normalité n'était pas vérifiée. Des analyses post-hoc ont également été réalisées : les résultats ont été comparés entre les trois groupes en analyse de variance (ANOVA), et si l'ANOVA était significatif ( $p < 0,05$ ), les comparaisons groupe à groupe étaient réalisées à l'aide du test pour comparaisons multiples de Dunn.



## C. Résultats

### 1. Population de l'étude :

A la fin de la période d'inclusion, sur les 90 sujets prévus, 83 ont été recrutés, dont 79 ont été analysés (**Figure 27**). Ainsi, le groupe MAP comprenait 29 sujets (dont 18 femmes ; moyenne d'âge 71,3 +/- 7,1 ans), le groupe de patients Alzheimer, de stade léger à modéré, comportait 23 sujets (dont 15 femmes ; moyenne d'âge 70,6 +/- 6,1 ans), et il y avait également 27 sujets contrôles sains ajustés sur l'âge et le niveau d'éducation (dont 14 femmes ; moyenne d'âge 69,5 +/- 6,1 ans).



**Figure 27 : Diagramme de flux de l'étude LYLO**

Sur les 83 sujets du départ, 4 ont donc été exclus pour : une forme visuospatiale et non amnésique de MAP, une démence sévère chez un patient Alzheimer, et deux retraits de consentement (un chez les sujets contrôles, l'autre chez les sujets Alzheimer)

Les caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques de la population incluse sont résumées dans les **Tableaux 3 et 4**.

Il n'y avait pas de différence démographique significative entre les groupes, ils étaient comparables pour l'âge et le sex-ratio, et la population était majoritairement féminine.

Variable	Témoins	MAP	MA	p
Nombre (n)	27	29	23	
Sexe				
1. Masculin Nombre : %	13 : 48,1%	11 : 37,9%	8 : 34,8%	<b>0,5925</b>
2. Féminin Nombre : %	14 : <b>51,9 %</b>	18 : <b>62,1 %</b>	15 : <b>65,2 %</b>	
Age Moyenne (écart-type)	69,5 (6,1)	71,3 (7,1)	70,6 (6,1)	<b>0,5725</b>
Délai depuis le début de la plainte mnésique (en années) Moyenne (écart-type)		4,4 (4,2)		
Délai depuis le début de la maladie d'Alzheimer (en mois) Moyenne (écart-type)			15,0 (15,8)	

p = p value du test Chi-Deux pour les variables qualitatives ; p = p value du test analyse de variance pour les variables quantitatives.

**Tableau 3 : Caractéristiques démographiques des sujets inclus dans l'étude LYLO**

Le délai moyen depuis le début de la plainte mnésique chez les patients MCI était de 4,4 ans et le délai depuis le début de la maladie d'Alzheimer chez les patients Alzheimer était de 1,25 ans (15 mois) en moyenne. Les scores au test de Parinaud étaient équivalents pour les témoins et les sujets MAP (autour de 4,4 en moyenne), meilleurs pour les sujets Alzheimer (3,4 en moyenne). Quatorze patients MAP (soit 48%) avaient un résultat de ratio A $\beta$ 42/Tau dans le LCR, et ces patients avaient tous un profil du LCR caractéristique.

Concernant les comorbidités, les patients MAP présentaient plus d'affections de l'oreille et du labyrinthe (13,8% des sujets), plus d'affections endocriniennes (thyroïdiennes, 17,2% des sujets) et gastro-intestinales (24,1% des sujets). On notait surtout plus d'associations à des affections psychiatriques, correspondant à 34,8% des sujets Alzheimer, et 34,5% des sujets MAP, contre 11,1% des témoins. Par ailleurs, sur le plan oculaire, un témoin et un patient MAP présentaient des affections ophtalmologiques (myopie et glaucome primitif à angle ouvert).

Sur le plan thérapeutique, un patient Alzheimer était traité par anti-NMDA. Dix-neuf patients Alzheimer et 4 patients MAP étaient sous anti-cholinestérasiques. Les prises d'antidépresseurs non tricycliques étaient plus marquées chez les patients MAP (44,8%) et Alzheimer (43,5%) que les témoins (11,1%), tout comme les benzodiazépines à moindre échelle (26,1% des sujets Alzheimer, 17,2% de sujets MAP, contre 7,4% des témoins).

Variable	Témoins	MAP	MA
	Nombre (%) Parinaud : Moyenne (écart-type)	Nombre (%) Parinaud : Moyenne (écart-type)	Nombre (%) Parinaud : Moyenne (écart-type)
Test de Parinaud (de près avec correction)	4,4 (2,9)	4,4 (3,4)	3,4 (2,5)
Affections psychiatriques associées	3 (11,1%)	<b>10 (34,5%)</b>	<b>8 (34,8%)</b>
Affections ORL associées	0	<b>4 (13,8%)</b>	1 (4,3%)
Affections endocriniennes associées	0	<b>5 (17,2%)</b>	0
Affections gastro-intestinales associées	4 (14,8%)	<b>7 (24,1%)</b>	1 (4,3%)
Affections ophtalmologiques associées	1 (3,7%)	1 (3,4%)	0
Traitement par Antagonistes des récepteurs NMDA	0	0	1 (4,3%)
Traitement par Anticholinestérasiques	0	<b>4 (13,8%)</b>	<b>19 (82,6%)</b>
Traitement par Benzodiazépines et apparentés	2 (7,4%)	5 (17,2%)	<b>6 (26,1%)</b>
Traitement par Antidépresseurs non tricycliques	3 (11,1%)	<b>13 (44,8%)</b>	<b>10 (43,5%)</b>

**Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et thérapeutiques notables des sujets inclus dans LYLO**

A noter, quelques patients inclus dans l'étude devaient du protocole initial, mais leur inclusion a été validée par le comité organisateur (**Tableau 5**).

Variable	Témoins	MAP	MA
	Nombre (%)	Nombre (%)	Nombre (%)
Age < 60 ans	1 (3,7%)	1 (3,4%)	0
MMSE < ou = 24 (Témoins et MAP)	0	1 (3,4%)	
Rappel libre total > ou = 17 ou rappel total > ou = 40 (Témoins et MAP)	0	2 (7,7%)	
Score GDS > ou = 10	0	6 (20,7%)	1 (4,3%)
Délai > 1 mois entre la pré-inclusion et la visite de suivi	0	1 (3,4%)	1 (4,3%)

**Tableau 5 : Déviations des sujets à l'inclusion de l'étude LYLO**

## 2. Bilan neuropsychologique

Les résultats détaillés des bilans neuropsychologiques sont résumés dans le **Tableau 6**.

Test (score maximal, temps)	Témoins Moyenne (écart-type) (% pour CDR et GDS)	MAP Moyenne (écart-type) (% pour CDR et GDS)	p	MA Moyenne (écart-type) (% pour CDR et GDS)	p*
MMSE (30)	28,8 (1,6)	26,4 (1,8)	< 0,0001 a	23,3 (2,6)	<0,0001 a
DMS 48 immédiat (48)	46,4 (1,8)	40,5 (7,0)	0,0016 a	38,8 (5,6)	0,2106 a
DMS 48 différé (48)	46,4 (2,0)	39,9 (7,8)	0,0003 a	39,0 (5,5)	0,2833 a
Score total RL/RI 16 immédiat	44,7 (5,2)	29,2 (8,9)	< 0,0001 a	24,1 (12,1)	0,1261 a
Score total – RL/RI différé	15,3 (2,1)	10,0 (3,8)	< 0,0001 a	8,2 (4,9)	0,2637 a
Fluence verbale littérale	21,3 (7,3)	18,7 (8,0)	0,2126	17,4 (7,0)	0,5500
Fluence verbale catégorielle	31,9 (9,3)	23,0 (7,6)	0,0003	19,3 (6,8)	0,0690
Passation TMT A (sec)	45,8 (17,2)	52,9 (19,4)	0,1554	67,5 (23,4)	0,0173
TMT A (24)	23,8 (0,6)	23,0 (4,5)	0,7753 a	24,0 (0,2)	0,2489 a
Passation TMT B (sec)	94,5 (60,7)	133,0 (66,6)	0,0062 a	191,5 (84,6)	0,0162
TMT B (25)	23,2 (2,0)	22,7 (2,3)	0,1129 a	20,4 (5,4)	0,4007 a
TMT B Nombre d'erreurs persévératrices	0,2 (0,6)	0,1 (0,3)	0,9842 a	0,6 (1,1)	0,0263 a
Empans numériques ordre direct et inverse (16 + 14)	14,6 (4,4)	14,1 (3,5)	0,9278 a	11,9 (2,5)	0,0316
Similitudes WAIS (max 10)	8,3 (1,8)	7,2 (2,1)	0,0450 a	6,1 (2,5)	0,1239 a
Temps DO 80 (sec)	133,8 (32,8)	173,5 (84,4)	0,0276 a	261,7 (147,1)	0,0061
DSST 90 sec	48,9 (6,2)	36,9 (8,8)	0,0202 a	34,7 (8,7)	0,6069 a
DSST 120 sec	55,5 (14,6)	43,6 (17,0)	0,0856 a	35,4 (16,2)	0,2412 a
DSST (z-scores)	0,6 (0,8)	-0,1 (1,0)	0,0856 a	-0,6 (0,9)	0,2412 a
ADL+IADL (max 60)	16,1 (8,8)	14,3 (2,9)	0,9719 a	17,4 (4,8)	0,0521 a
CDRS	96,3% : CDR 0 3,7% : CDR 0,5	3,4% : CDR 0 96,6% : CDR 0,5	<0,0001	0,0% : CDR 0 69,9% : CDR 0,5 17,4% : CDR 1 4,3% : CDR 2 8,7% : CDR 3,5	0,0030
GDS (max 30)	3,9 (2,7) 100% : GDS <10	7,6 (5,2) 79,3% : GDS <10 20,7% : GDS > 10	0,0028 0,0237	5,4 (2,6) 95,7% : GDS <10 4,3% : GDS >10	0,1433 0,1170

p=p value du test de Student (sauf a= test de Wilcoxon) : comparaisons Témoins versus MAP

p\*=p value du test de Student (sauf a= test de Wilcoxon) : comparaisons MA versus MAP

**Tableau 6 : Comparaisons non ajustées du bilan neuropsychologique**

De manière générale, les patients MAP ont obtenu des résultats intermédiaires, meilleurs que ceux des patients Alzheimer, moins bons que ceux du groupe contrôle.

Le groupe MAP a un score MMSE moyen à 26,4, significativement plus bas que le groupe contrôle (28,1,  $p < 0,001$ ), et plus élevé que le groupe Alzheimer (23,3,  $p < 0,001$ ).

a) Comparaisons groupe MAP / groupe contrôle

Les résultats étaient significativement plus faibles pour les patients MAP en ce qui concerne le MMSE, le DMS 48, le RL/RI, les fluences verbales catégorielles, les similitudes de la WAIS, le test des codes du DSST. Les temps de passation du TMT B et de la DO 80 étaient significativement plus longs dans le groupe MAP. Les patients MAP avaient des scores CDR et GDS significativement plus élevés que les témoins.

Donc, les patients MAP présentaient des altérations plus marquées que les témoins sains dans presque tous les domaines cognitifs, et présentaient plus de symptômes cognitifs.

b) Comparaisons groupe MAP / groupe MA

Les résultats sont assez superposables dans l'ensemble. Cependant, les scores sont tout de même significativement meilleurs chez les MAP concernant le MMSE, le TMT A et le TMT B, les empan numériques, la DO 80, et le score CDR.

### **3. Bilan oculométrique : explorations visuelles complexes**

a) Tâche de recherche visuelle (recherche d'item)

En analyse univariée (**Tableau 7**), il n'y avait aucune différence significative concernant la tâche d'exploration visuelle, que ce soit entre les sujets MAP et témoins, ou entre les sujets MAP et Alzheimer.

En effet, si l'on s'intéresse au temps total passé dans la région d'intérêt (sur la lettre « T »), que ce soit lors de la présentation initiale, ou lors de la recherche visuelle : les témoins passaient plus de temps dans

cette région d'intérêt que les sujets MAP (3,9% contre 2,7% du temps), qui eux-mêmes y passaient plus de temps que les patients Alzheimer (2,7% contre 1,7% du temps), mais sans différence statistiquement significative.

De même, concernant la latence moyenne de détection de la cible, les sujets MAP présentaient une latence moyenne globalement superposable à celle des sujets sains (position : 624,8 ms pour les deux groupes ; *stimuli* : 618,7 ms pour les sujets MAP contre 618,6 ms pour les témoins), et une latence légèrement meilleure que celle des sujets Alzheimer (position : 626,8 ms contre 693,5 ms ; *stimuli* : 618,7 ms contre 695,3 ms), sans différence significative.

Enfin, concernant l'analyse du nombre moyen de fixations, les sujets MAP présentaient moins de fixations sur l'image de présentation (la lettre « T ») que les témoins (1 fixation en moyenne contre 1,3 pour les témoins) et autant durant la recherche visuelle (0,3 fixation en moyenne pour les deux groupes). Les sujets MAP présentaient plus de fixations que les sujets Alzheimer sur la cible, que ce soit en position de présentation (1 fixation en moyenne contre 0,7 chez les patients Alzheimer) ou durant la recherche visuelle (0,3 fixation en moyenne, contre 0,2 chez les Alzheimer). Il n'y avait toujours aucune différence significative.

Variable	Témoins Moyenne (écart-type)	MAP Moyenne (écart-type)	p	MA Moyenne (écart-type)	p*
Position : nombre moyen de fixations dans la ROI	1,3 (0,8)	1,0 (0,6)	0,1283	0,7 (0,5)	0,1333
Position : % de temps total passé dans la ROI	3,9 (3,1)	2,7 (2,3)	0,1910	1,7 (1,6)	0,0949
Position : Latence d'entrée dans la ROI (ms)	624,8 (127,9)	624,8 (166,0)	0,8518	693,5 (137)	0,1675 a
Stimuli : Nombre moyen de fixations dans la ROI	0,3 (0,2)	0,3 (0,1)	0,1074	0,2 (0,1)	0,1204
Stimuli : % de temps total passé dans la ROI	3,9 (3,1)	2,7 (2,3)	0,1910	1,7 (1,6)	0,1720 a
Stimuli : Latence d'entrée dans la ROI (ms)	618,6 (130,3)	618,7 (172,6)	0,7691	695,3 (135,8)	0,1954a

p= p value du test de Wilcoxon : comparaisons Témoins versus MAP ;

p\*=p value du test de Student (sauf a : test de Wilcoxon) : comparaisons MA versus MAP

**Tableau 7 : Résultats aux tâches de recherche visuelle chez les sujets MA, MAP et témoins**

En analyse post-hoc deux-à-deux entre groupe Alzheimer et groupe contrôle (**Figure 28**), les comparaisons mettaient en évidence un « effet maladie » statistiquement significatif pour la recherche d'item : les patients Alzheimer passaient significativement moins de temps dans la région d'intérêt (sur la cible) que les sujets sains (en moyenne 1,7% contre 3,9%  $p < 0,01$ ), et présentaient moins de fixations que les sujets sains (0,7 contre 1,3 respectivement,  $p < 0,01$ ). En revanche, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre ces deux groupes concernant la latence d'entrée dans la région d'intérêt (sur la cible).

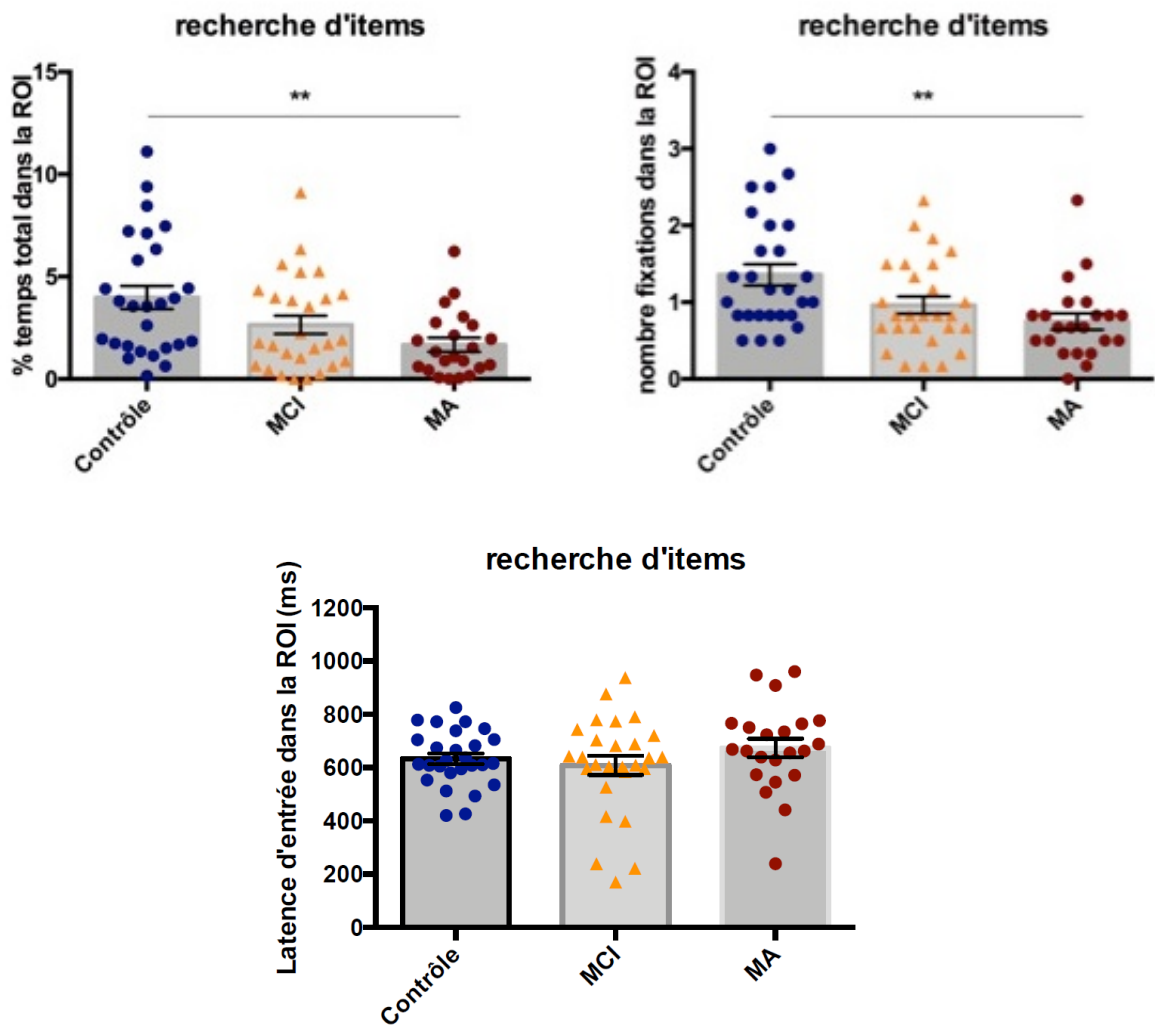


Figure 28 : Graphiques comparant les résultats de la recherche d'item entre les trois groupes, pour chaque variable, en analyse post-hoc.

b) Test de curiosité

En analyse univariée, il n'y avait aucune différence significative concernant le test de curiosité, que ce soit entre les sujets MAP et témoins, ou entre les sujets MAP et Alzheimer (**Tableau 8**).

Le pourcentage de temps passé dans la ROI « normale » était un peu plus important chez les sujets sains que chez les sujets MAP (43,6% contre 31,9%) ; et plus important chez les sujets MAP que chez les patients Alzheimer (31,9% contre 28%)) ; mais encore sans aucune différence statistiquement significative.

Parallèlement, le pourcentage de temps passé dans la ROI « anormale » était plus important chez les sujets MAP que les témoins sains (12,2% contre 9,9%) ; et encore plus important chez les sujets Alzheimer que les sujets MAP (15,6 % contre 12,2%) ; là encore, sans aucune différence significative.

Variable	Témoins Moyenne (écart-type)	MAP Moyenne (écart-type)	p	MA Moyenne (écart-type)	p*
Pourcentage de temps total dans la ROI « normale » (%)	43,6 (20,8)	31,9 (22,2)	0,0598	28,0 (18,7)	0,5115
Pourcentage de temps total dans la ROI « anormale » (%)	9,9 (7,3)	12,2 (9,2)	0,3226a	15,6 (10,9)	0,2333 a

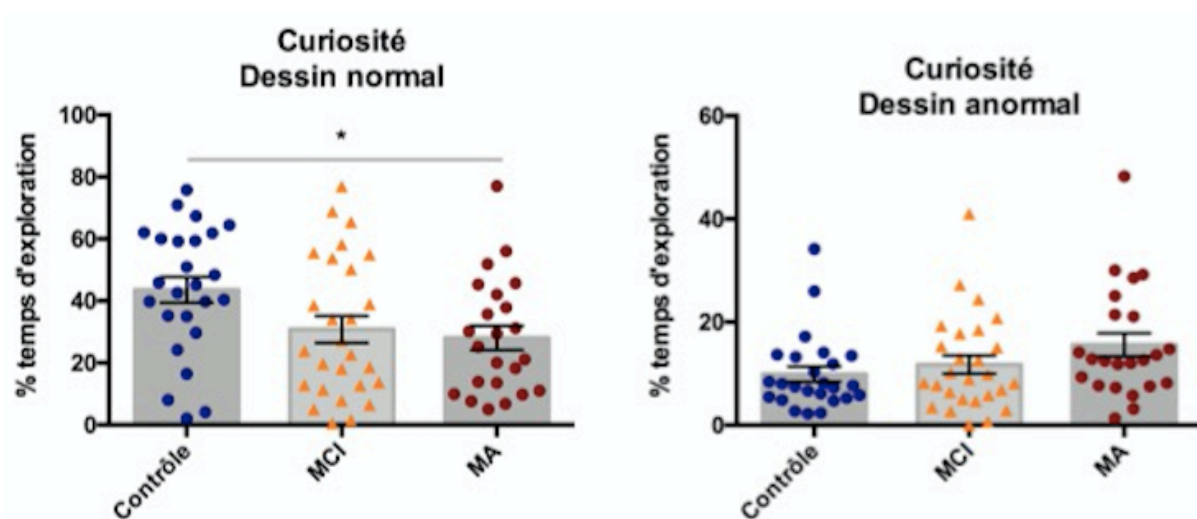
p=p value du test de Student (sauf a : test de Wilcoxon) : comparaisons Témoins versus MAP

p\*=p value du test de Student (sauf a : test de Wilcoxon) : comparaisons MA versus MAP

**Tableau 8 : Résultats des trois groupes au test de curiosité**



En analyse post-hoc deux-à-deux entre patients Alzheimer et témoins sains (**Figure 29**), les comparaisons mettaient en évidence un « effet maladie » statistiquement significatif dans la tâche de curiosité, concernant le temps d'exploration de l'image normale, les patients Alzheimer passant significativement moins de temps à explorer l'image normale que les sujets contrôles (28% contre 43,6% ;  $p = 0,025$ ). Cependant, aucune différence significative n'était retrouvée entre ces groupes concernant l'exploration du dessin anormal.



*Figure 29 : Graphiques représentant la comparaison des résultats des trois groupes au test de curiosité, pour le dessin normal et anormal, en analyse post-hoc*

c) Exploration d'images insolites

En analyse univariée, il n'y avait aucune différence significative concernant l'exploration d'images insolites, que ce soit entre les sujets MAP et témoins, ou entre les sujets MAP et Alzheimer, pour les deux images (**Tableau 9**).

Concernant le pourcentage de temps total d'exploration de l'image, que ce soit pour la rue ou le fond marin, les valeurs étaient globalement superposables, discrètement supérieures chez les MAP par rapport aux témoins sains (rue : 45,3% contre 41,3% chez les témoins ; fond marin : 61,4% contre 60,6% chez les témoins), sans différence significative. Ces valeurs étaient aussi discrètement supérieures chez les MAP par rapport aux patient Alzheimer (rue : 45,3% contre 41,6% ; fond marin : 61,4% contre 58%), toujours sans différence significative.

En ce qui concerne le pourcentage de temps total passé dans la région d'intérêt (ROI) insolite, même s'il n'y avait aucune différence significative, les patients MAP passaient un pourcentage de temps intermédiaire dans la ROI « insolite », moins que les témoins sains (rue : 33,8% contre 42,4% pour les témoins ; fond marin : 6,9% contre 8,9% pour les témoins), et plus que les patients Alzheimer (rue 33,8% contre 32,5% chez MA ; fond marin : 6,9% contre 6,5% chez MA).

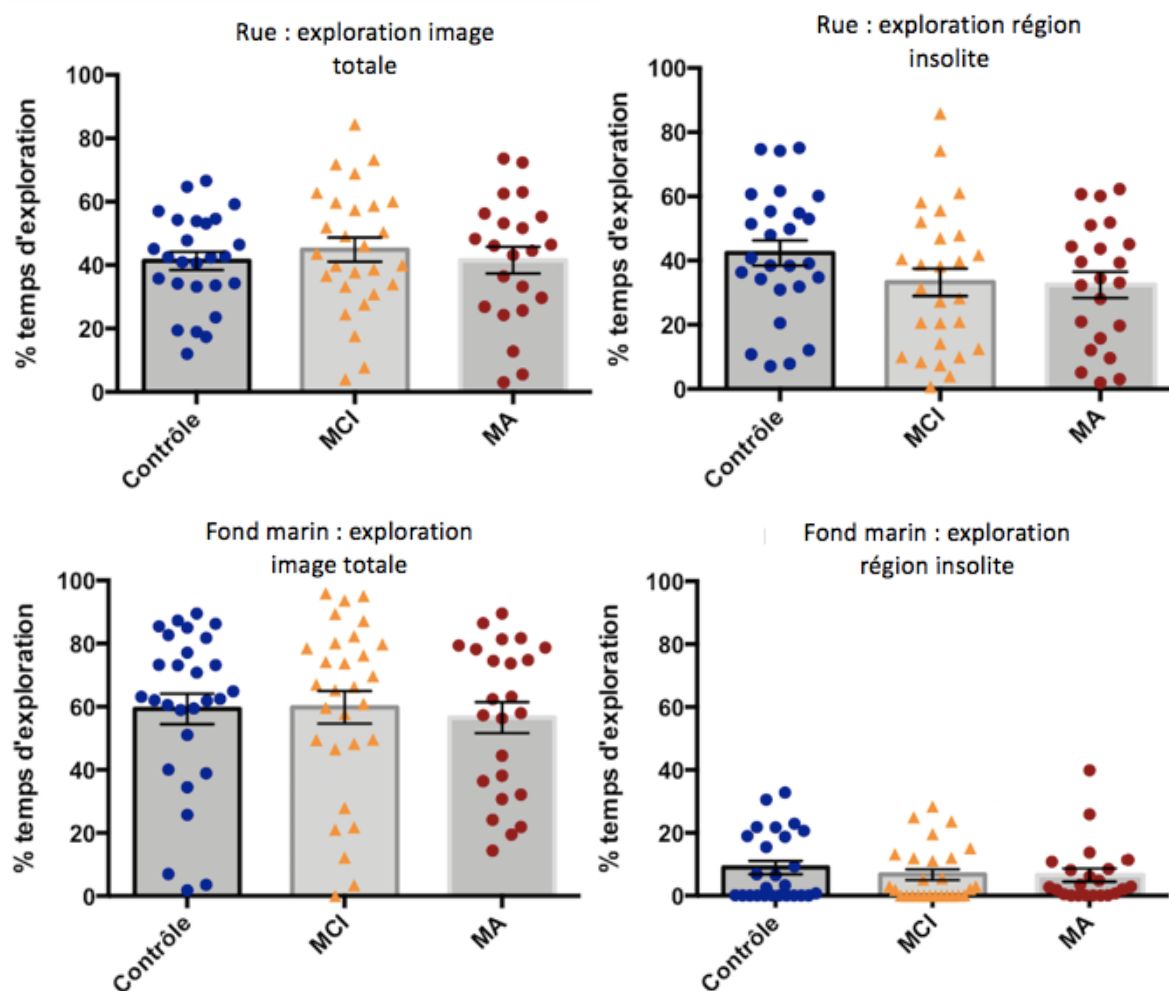
Variable	Témoins Moyenne (écart-type)	MAP Moyenne (écart-type)	p	MA Moyenne (écart-type)	p*
Rue : Pourcentage de temps total d'exploration de l'image (%)	41,3 % (14,8)	45,3 % (19,9)	0,4174	41,6 % (19,8)	0,5179
Rue : Pourcentage de temps total passé dans la ROI insolite (%)	42,4 % (20)	33,8 % (22,6)	0,1508	32,5 % (19,2)	0,8345
Fond marin : Pourcentage de temps total d'exploration de l'image (%)	60,6 % (25,7)	61,4 % (28,4)	0,7212 a	58,0 % (24,1)	0,5280 a
Fond marin : Pourcentage de temps total passé dans la ROI insolite (%)	8,9 % (10,9)	6,9 % (9,0)	0,5863 a	6,5 % (9,7)	0,6233 a

p=p value du test de Student (sauf a : test de Wilcoxon) : comparaison Témoins versus MAP

p\*= p value du test de Student (sauf a=test de Wilcoxon) : comparaisons MA versus MAP

**Tableau 9 : Tableau récapitulatif des résultats de l'exploration d'images insolites dans les trois groupes**

En analyse post-hoc deux-à-deux entre les sujets contrôles et les malades Alzheimer (**Figure 30**), les comparaisons ne mettaient en évidence aucune différence statistiquement significative concernant le temps d'exploration des images insolites, que ce soit le temps total d'exploration de l'image, ou le temps passé dans la ROI « insolite ».



**Figure 30 :** Graphiques comparant le pourcentage de temps d'exploration de l'image totale et de la région insolite entre les trois groupes, pour les deux images présentées, en analyse post-hoc

d) Exploration de visages

En analyse univariée, il n'y avait pas de différence significative concernant l'exploration des visages que ce soit entre les sujets MAP et témoins, ou entre les sujets MAP et Alzheimer, pour les visages normaux, et les visages dégradés (**Tableau 10**).

Concernant l'exploration des visages « normaux » exprimant une émotion : Les patients MAP et témoins passaient globalement autant de temps dans la ROI « yeux » (20,2 % du temps total contre 22,6% respectivement), la ROI « nez » (7,6 % contre 8,1 % respectivement) ou ROI « bouche » (8,8% contre 10,3 %, respectivement). Les résultats étaient également comparables entre sujets MAP et malades Alzheimer, pour la ROI « yeux » (20,2% contre 21,9 % respectivement), ROI « nez » (7,6% contre 6,8 % respectivement), et ROI « bouche » (8,8% contre 10,6 % respectivement).

De même, concernant les visages dégradés, les pourcentages de temps total passé dans les ROI étaient superposables entre les groupes. Ainsi, entre MAP et témoins, pas de différence significative entre le pourcentage de temps total passé dans la ROI « yeux » (21,2 % contre 18,4%), la ROI « nez » (6% contre 7,5 %), et la ROI « bouche » (8,2 % contre 9,9 %). De même, absence de différence significative entre MAP et témoins, que ce soit pour la ROI « yeux » (21,2 % contre 23,3), la ROI « nez » (6% contre 7,7%), ou la ROI « bouche » (8,2 % contre 6,4 %).

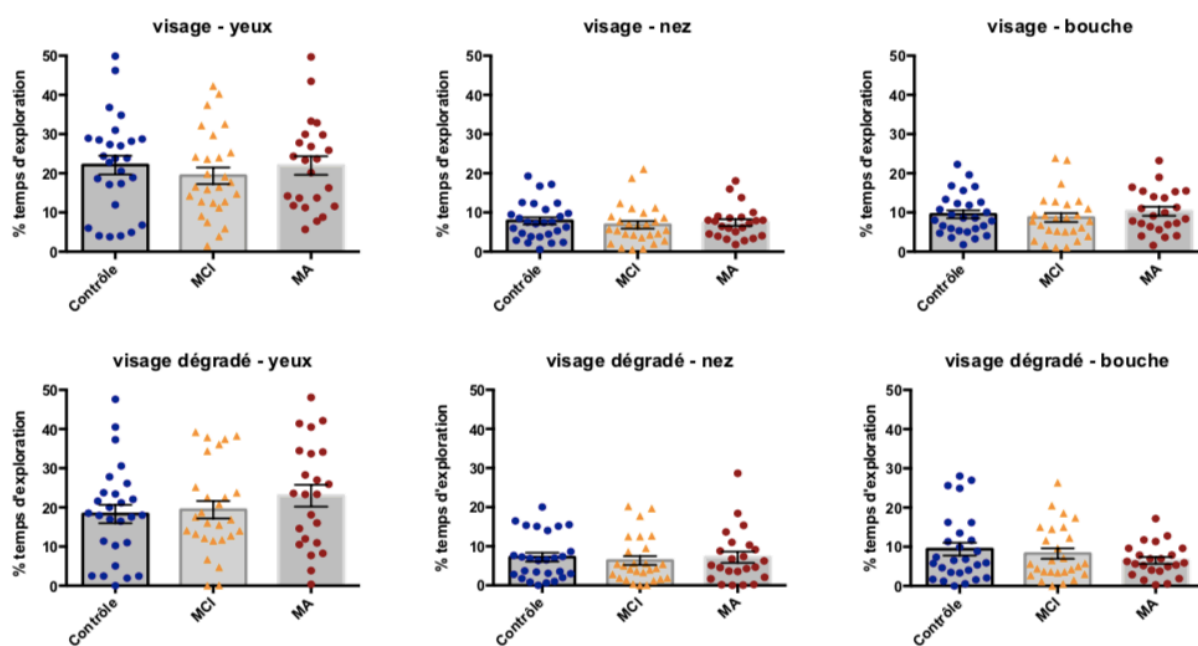
Variable	Témoins	MAP	p	MA	p*
Émotions des visages : % de temps total dans la ROI « yeux » (%)	22,6 % (12,1)	20,2 % (13,2)	0,4603	21,9 % (13)	0,6551
Émotions des visages : % de temps total dans la ROI « nez » (%)	8,1 % (5,3)	7,6 % (6,4)	0,5276	6,8 % (3,9)	0,6384
Émotions des visages : % de temps total dans la ROI « bouche » (%)	10,3 % (5,8)	8,8 % (6,3)	0,3148	10,6 % (6,7)	0,3275
Visages dégradés : % de temps total dans la ROI « yeux » (%)	18,4 % (12,4)	21,2 % (17,1)	0,8518	23,3 % (14,1)	0,6474
Visages dégradés : % de temps total dans la ROI « nez » (%)	7,5 % (7,3)	6,0 % (6,9)	0,4080	7,7 % (7,5)	0,4405 a
Visages dégradés : % de temps total dans la ROI « bouche » (%)	9,9 % (9,0)	8,2 % (8,4)	0,5103	6,4 % (4,7)	0,8178 a

p= p value du test de Wilcoxon : comparaisons Témoins versus MAP.

p\*=p value du test de Student (sauf a : test de Wilcoxon) : comparaisons MA versus MAP

**Tableau 10 : Tableau des résultats de l'exploration des visages dans les trois groupes**

En analyse post-hoc deux-à-deux entre patients Alzheimer et sujets sains (**Figure 31**), les comparaisons ne mettaient en évidence aucune différence statistiquement significative concernant l'exploration des visages normaux et dégradés, pour les trois ROI (yeux, nez, bouche).



*Figure 31 : Graphiques de comparaison des résultats du paradigme d'exploration des visages (normaux et dégradés) entre les trois groupes, en analyse post-hoc*

## **IV. DISCUSSION**

### **A. Synthèse des résultats**

Dans cette discussion, nous discuterons les résultats des tâches de curiosité et d'exploration d'images insolites, évaluant les capacités visuospatiales, mais nous ne discuterons pas des résultats de l'exploration des visages, évaluant plutôt la cognition sociale, en dehors du thème de cette thèse.

Cette deuxième partie de l'étude LYLO s'intéressait ainsi au dépistage d'éventuelles anomalies d'exploration visuelle chez les patients Alzheimer, dès le stade précoce de maladie d'Alzheimer prodromale, étudiées grâce à des paradigmes visuels déjà utilisés dans la littérature, et à l'aide d'un système d'*eye-tracking* infrarouge.

Malheureusement, nous n'avons pas mis en évidence ces altérations des explorations visuelles complexes chez nos sujets MAP, n'ayant retrouvé aucune différence statistiquement significative entre le groupe MAP et le groupe témoin, ni entre le groupe MAP et le groupe MA.

Les paradigmes utilisés dans notre étude avaient pourtant déjà permis de mettre en évidence des anomalies chez les sujets Alzheimer dans la littérature, comme vu ci-dessus, notamment une diminution de curiosité, et une altération des stratégies d'exploration visuelle.

Notre étude retrouve en effet des différences significatives entre le groupe témoins sains et le groupe patients MA, en analyse post-hoc, en faveur d'un « effet-maladie » :

- Les sujets sains présentaient plus de fixations et des fixations plus longues que les patients MA sur la cible visuelle durant la recherche visuelle. Ce résultat est en accord avec la littérature sur le sujet, pouvant témoigner d'un « désintérêt » de la part des patients MA concernant la cible visuelle à rechercher, ou d'une mauvaise reconnaissance de l'item à chercher, par défaut de mémorisation de celui-ci.
- Au test de curiosité, les patients MA passaient significativement moins de temps que les sujets sains à explorer la ROI « normale », ce qui est plutôt à l'opposé des résultats de la littérature.

## **B. Limites de l'étude et comparaisons à la littérature**

Même s'il n'y a aucune différence significative entre sujets MAP et témoins sains, et sujets MAP et patients Alzheimer, il semble tout de même apparaître un continuum entre ces trois stades, les résultats des sujets MAP étant pour la plupart intermédiaires à ceux des deux autres groupes.

Ainsi, l'absence de différence significative entre le groupe MAP et les deux autres groupes dans notre étude ne permet pas pour autant de nier l'existence de ces troubles visuospatiaux dans la maladie d'Alzheimer Prodromale. En effet, plusieurs limites de cette étude peuvent potentiellement expliquer cette absence de significativité.

**Concernant le paradigme de recherche visuelle**, nous n'avons pas précisé le nombre d'erreurs entre les trois groupes pour la détection d'item. Ces résultats n'ont en fait pas été rapportés, car on faisait face à un « effet seuil », avec un taux de réussite de 100% dans les trois groupes. En effet, il n'y avait pas de limite de temps pour réaliser cette tâche visuelle : quand le patient avait trouvé la cible, il émettait un signal sonore à l'examineur qui déclenchait le passage à la recherche d'item suivante. Cette tâche s'avérait ainsi facile, et le niveau de difficulté trop faible de ce paradigme visuel était peut-être insuffisamment discriminant. Pour majorer la difficulté, nous aurions donc pu limiter le temps disponible pour réaliser cette tâche. Le pourcentage de temps d'exploration passé dans la ROI est également difficilement interprétable au vu de l'absence de limite de temps pour cette tâche.

Nous aurions également pu augmenter encore le nombre de distracteurs, ou faire varier la saillance de la cible, ajouter des indices localisateurs valides/invalides...afin de recruter plus de ressources attentionnelles, et d'augmenter la demande de traitement de l'information visuospatiale, pour réussir à mettre en évidence d'éventuelles anomalies entre ces trois groupes.

Enfin, il aurait été intéressant d'analyser le nombre de retour dans la ROI de l'item à rechercher (en bas de l'écran), afin de déterminer si les patients MA, et dans une moindre mesure les sujets MAP « oubliaient » la cible à rechercher et nécessitaient ainsi de revenir plus souvent sur cette présentation de la cible visuelle.

**Concernant la tâche de curiosité**, dans notre étude, les sujets contrôles ne semblaient pas plus intéressés par la ROI anormale que par la ROI normale, ce qui va contre l'idée de « curiosité » décrite chez les sujets sains dans la littérature, qui passent normalement plus de temps à explorer les régions insolites d'une scène visuelle, que les régions « normales ». Ici, les trois groupes passaient plus de temps à explorer la ROI normale que la ROI anormale. On peut ainsi se demander si les *stimuli* visuels incongrus utilisés dans ce test de curiosité étaient suffisamment percutants. De plus, ces résultats correspondaient aux données confondues pour les deux images de curiosité, alors qu'il aurait été intéressant de savoir si les résultats différaient selon l'image présentée (la pomme ou la tasse), afin de

voir si une image était plus discriminante que l'autre. Par ailleurs, cette différence de résultat avec la littérature peut également être expliquée par notre consigne dans cette tâche : en effet, il était demandé au sujet de « regarder l'image qu'il aimait le plus ». Ainsi, ce paradigme devenait une tâche de visualisation libre, et non plus un véritable test de curiosité, pouvant en partie expliquer ce manque d'attrait des sujets sains vers la ROI anormale.

**Concernant l'exploration des images insolites**, aucune différence significative n'a été retrouvée entre patients Alzheimer, sujets MAP et témoins sains. On peut tout de même noter que les trois groupes passaient un pourcentage de temps considérable à explorer le « noir » autour de l'image, plutôt que l'image elle-même (surtout pour l'image de la rue). De plus, dans les trois groupes, les sujets passaient plus de temps à explorer la ROI insolite de l'image de la « rue » que de l'image du « fond marin », les témoins eux-mêmes ne passant que 8,9% du temps à l'explorer. Cette région insolite du « fond marin » (correspondant à un cygne sous l'eau) n'était ainsi peut-être pas assez percutante, et il aurait peut-être fallu utiliser un *stimulus* plus insolite (mammifère terrestre sous l'eau par exemple...). La saillance du cygne semble également insuffisante, ce *stimulus* visuel étant peu contrasté par rapport au fond marin, ce qui peut également expliquer en partie ce manque d'exploration de la part des participants.

**Pour ces trois tâches**, il aurait été intéressant d'étudier les « **traces visuelles** », afin de pouvoir mettre en évidence une éventuelle altération des schémas d'exploration visuelle chez les sujets MAP et MA, comme dans l'étude de Moser *et al* par exemple (153). Ainsi, il aurait peut-être été possible de mettre en évidence une altération visuospatiale (schémas d'exploration visuelle désorganisés, anarchiques, recherche visuelle inefficace) mais également une altération mnésique (nécessité de retour dans la ROI de présentation de la cible visuelle à rechercher dans la tâche de détection d'item, si oubli de ce *stimulus* visuel) comme suggéré ci-dessus.

On peut également souligner l'**absence de recherche de corrélation entre les résultats aux différents paradigmes visuels, et les résultats du bilan neuropsychologique**. Ces corrélations n'ont en fait pas été recherchées car elles n'étaient pas prévues dans le plan d'analyse initial, ces paradigmes correspondant à des objectifs secondaires. La multiplication d'analyses risquait ensuite d'entraîner une inflation du risque alpha.

De manière générale, **les paradigmes visuels** utilisés dans notre étude ne correspondaient pas exactement aux paradigmes visuels ayant mis en évidence une altération des explorations visuelles complexes dans la Maladie d'Alzheimer Prodromale rapportés par la littérature. Ainsi, nous aurions pu utiliser une tâche de recherche visuelle mais en faisant varier la saillance de la cible ou en utilisant des indices localisateurs valides/invalides/neutres ; ou nous aurions pu analyser une tâche de rotation mentale d'images visuelles...On peut ainsi suspecter un **manque de sensibilité** des tests utilisés dans notre étude.



Par ailleurs, d'autres **biais de mesure** sont possibles. En effet, cette **étude multicentrique** a été réalisée dans trois centres différents, par différents examinateurs. C'était l'examineur qui choisissait de manière « aléatoire » l'ordre des différentes épreuves dans un même paradigme visuel, ou l'ordre de passation des paradigmes, cet enchaînement n'était pas codifié : il semble ainsi exister une **variabilité de passation** des épreuves entre les différents participants. De même, les patients enchaînaient les différents paradigmes, et passaient ces tests à différents moments de la journée. Ce **facteur « fatigabilité »**, ainsi que l'horaire de réalisation du bilan oculométrique (notamment en post-prandial...), peuvent également avoir eu un impact sur les résultats des explorations visuelles, ces dernières reposant en grande partie sur les capacités attentionnelles comme nous l'avons vu plus haut. De même, de possibles **interactions iatrogènes** n'ont pas été étudiées, par exemple chez les patients sous anticholinestérasiques (nombreux patients MA, quelques sujets MAP, aucun sujet sain) pouvant influencer leurs capacités attentionnelles et exécutives. Enfin, un **biais de mesure technique** est également probable, l'*eye-tracker* utilisé (EBT1) n'ayant jamais été mis au point pour faire de l'exploration d'image, et pouvant être pris à défaut sur des ROI de petite taille.

Ensuite, on peut également souligner un **manque de puissance** de notre étude, avec cette petite population d'étude, 79 patients au total, dont 29 sujets MAP, 23 patients MA et 27 témoins sains. On rappelle que la taille de l'échantillon nécessaire avait été calculée pour le critère de jugement principal de l'étude, soit la comparaison des paramètres de l'exécution des saccades entre les groupes MAP, témoins et MA, et non pas pour cette deuxième partie de l'étude LYLO. Nous ne pouvons ainsi pas prétendre sur-interpréter les résultats de si petits échantillons. Cependant, c'est une limite qu'ont en commun toutes les études de la littérature sur ce sujet, aucune n'ayant concerné de grandes populations d'étude, en général entre 10 et 30 patients par groupe (MA/MAP/Témoins).

De plus, il existe probablement un **biais de recrutement**. En effet, le **MMSE moyen des témoins sains** de notre étude (28,8) **est plus faible** que celui des témoins des autres études de la littérature (en général supérieur à 29) ; on rappelle que selon nos critères d'inclusion, les témoins sains pouvaient présenter un MMSE minimal de 24 ou 26/30 selon leur niveau éducatif, scores plutôt faibles. Ceci pourrait en partie expliquer le manque de différence entre les résultats des groupes témoins et MAP, ces deux groupes présentant des **scores MMSE plus proches** à l'inclusion (MMSE moyen 26,4 chez les patients MAP). A l'inverse, **nos patients Alzheimer présentaient un score MMSE moyen à 23,3**, qui est **plus élevé** que les **MMSE moyens des patients Alzheimer** des autres études, plutôt autour de 20-21/30, et pouvant également expliquer en partie le manque de différence entre les groupes MA et MAP. De même, on rappelle que certains patients présentant un **score GDS supérieur ou égal à 10** ont été inclus dans l'étude, majoritairement dans le groupe MAP (6 patients MAP et 1 MA), ce qui a également pu influencer les résultats de ce groupe MAP.

Par ailleurs, une autre limite de cette étude concernant sa population est l'inclusion de patients MAP basé sur **les critères IWG-1 de maladie d'Alzheimer prodromale**. En effet, ces critères n'autorisent l'inclusion que de patient présentant un syndrome hippocampique au premier plan, ayant ainsi entraîné l'exclusion de notre étude d'une patiente présentant un MCI de forme visuospatiale notamment. Or, puisqu'on étudiait la dysfonction visuospatiale précoce, il semblerait plus intéressant d'inclure des sujets MAP multidomains, amnésiques et non amnésiques, et notamment des formes visuospatiales ou dysexécutives de MAP également. L'utilisation des critères IWG-2 et NIA-AA est désormais la plus recommandée dans les essais cliniques, s'appuyant sur un panel de biomarqueurs diagnostiques plus large (notamment amyloïdes et d'atteinte neuronale).

Enfin, ni notre étude, ni aucune des principales études intéressant les explorations visuelles complexes dans la maladie d'Alzheimer citées ci-dessus, n'ont confirmé les diagnostics de maladie d'Alzheimer des sujets MAP et MA par des études anatomopathologiques cérébrales post-mortem. L'équipe d'Abner *et al* en 2017 (189), a autopsié les cerveaux de 337 patients décédés avec un diagnostic de MCI. Cette analyse n'a retrouvé des lésions neuropathologiques de maladie d'Alzheimer « pure » que dans 22% des cas ; 55% des MCI présentaient des lésions mixtes, de pathologie Alzheimer, mais également de tauopathie liée à l'âge et d'artériosclérose cérébrale ; les derniers 23% de patients MCI à leur décès présentaient des lésions non suspectes de pathologie Alzheimer. Ainsi, 77% des diagnostics cliniques de MCI étaient confirmés en anatomopathologie. Les critères diagnostiques de MCI étaient cependant peu décrits dans cette étude. Il semble donc nécessaire de poursuivre les études en confirmant les diagnostics de MCI ou MAP par des analyses autopsiques, afin d'affiner au mieux ces critères diagnostiques.

## **C. Conclusion**

Donc, notre étude n'a pas retrouvé de différence significative sur les explorations visuelles complexes analysées entre sujets MAP et patients MA, ni entre sujets MAP et témoins sains.

Ces résultats sont décevants. En effet, en débutant l'étude LYLO, l'hypothèse était que les explorations visuelles complexes montreraient des différences plus significatives entre les trois groupes que l'étude des mouvements saccadiques, la charge cognitive étant importante pour ces tâches visuelles complexes. Il s'avère finalement que l'atteinte dysexécutive, avec l'altération des paramètres de réalisation des saccades, a permis de différencier les sujets MAP des témoins sains, contrairement à nos tâches visuelles complexes. Ainsi, actuellement, l'étude des antisaccades à l'aide de tests automatisés semble plus sensible et plus robuste pour dépister une maladie d'Alzheimer précoce.

On a cependant souligné les nombreuses limites de notre étude, pouvant expliquer, au moins en partie, l'absence de différence significative mise en évidence. La littérature scientifique reste en faveur de l'existence d'une atteinte visuospatiale précoce dans la maladie d'Alzheimer Prodromale, pouvant avoir un intérêt en tant que biomarqueur diagnostique et pronostique. D'après la littérature, l'analyse oculométrique avec *eye-tracking* infrarouge semble être une technique fiable, objective, peu coûteuse, et peu invasive, permettant d'étudier ces troubles visuospatiaux dans la maladie d'Alzheimer.

Afin de continuer à préciser l'intérêt de ce nouveau biomarqueur, il semble donc nécessaire de réaliser de nouvelles études dédiées uniquement à l'analyse des explorations visuelles complexes (définie comme critère de jugement principal), réalisées à l'aide de cette technique d'*eye-tracking*, en visant une population plus large (patients MAP définis par les critères de recherche IWG-2 ou NIA-AA) (29) (30) (58) (59), incluant plus de sujets pour une meilleure puissance, utilisant des tests plus performants, et en réalisant les différents paradigmes de manière identique pour tous les sujets, dans les mêmes conditions de réalisation. De longues études prospectives sont également nécessaires, afin d'évaluer au mieux les capacités pronostiques de ce biomarqueur (taux et vitesse de conversion vers une MAP chez des sujets sains en fonction des résultats visuospatiaux, de même pour une conversion vers une démence d'Alzheimer chez des sujets MAP).

L'intérêt d'étudier ces biomarqueurs précoces de la maladie d'Alzheimer, et d'étudier leur valeur pronostique également, est de permettre d'élargir l'arsenal diagnostique, pour permettre une identification plus précoce et plus précise des sujets MAP, surtout ceux à risque de conversion rapide, afin de cibler cette population pour de futurs essais thérapeutiques. L'hypothèse reste que l'action thérapeutique la plus précoce possible permettra la meilleure efficacité, pour ralentir la progression de la neurodégénérescence, voire peut-être un jour pour inverser son évolution. Ces biomarqueurs sont

même désormais étudiés dès la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer, en présence de lésions (LCR, PET-amyloïde...), mais en l'absence de tout symptôme clinique.

Actuellement, très peu de thérapeutiques sont disponibles : les traitements utilisés dans la démence d'Alzheimer (Donépézil, Galantamine, Rivastigmine, Mémantine), ont semblé réduire un peu le taux de progression du MCI vers le TCM (46), mais n'ont jamais eu l'AMM dans le MCI. Ils ont par ailleurs également été dé-remboursés, même au stade de TCM, devant le trop peu d'efficacité clinique en étude de vie réelle, et devant le coût de ces traitements pour la société, ce qui reste sujet à débat...

Actuellement, la réhabilitation cognitive (36) semble être un axe primordial de prise en charge, à débiter le plus tôt possible. De même, la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires est indispensable, médicamenteuse mais également à l'aide de règles hygiéno-diététiques, avec régime alimentaire équilibré, associé à des programmes d'exercices physiques réguliers (1) (46).

Plus récemment, des immunothérapies ont été développées, de type AC monoclonaux : Bapineuzumab, Gantenerumab, Aducanumab... Ces molécules semblent efficaces sur le blocage de la cascade amyloïde, diminuant la progression des lésions visibles en PET-Amyloïde par exemple, avec un effet dose-dépendant et temps-dépendant, mais n'ont pour l'instant pas prouvé d'efficacité clinique, pas d'amélioration symptomatique. On peut se demander si elles sont prescrites trop tardivement, et s'il ne faudrait pas les débiter dès l'apparition des lésions, avant même l'apparition des premiers symptômes? Ou s'il faut remettre en cause l'hypothèse physiopathologique amyloïde au premier plan depuis des dizaines d'années ? En effet, une récente étude de l'équipe de Dubois *et al* (190), a suivi de manière prospective 318 sujets Alzheimer précliniques (plainte mnésique subjective), et n'a pas montré de corrélation entre l'amyloïdose  $\beta$  à l'inclusion chez ces sujets, et un plus haut risque d'évolution vers une maladie d'Alzheimer Prodromale sur une durée de 30 mois. Cette étude a ainsi soulevé la question de remettre en cause l'hypothèse amyloïde dans la maladie d'Alzheimer, pour privilégier privilégier la piste Tau ?

Ainsi, afin de réussir un jour à développer des thérapies efficaces pour lutter contre ce problème de santé publique qu'est la Maladie d'Alzheimer, il semble indispensable de poursuivre les études, pour mieux comprendre la physiopathologie et trouver de meilleurs biomarqueurs, toujours plus précoces, sensibles et spécifiques.

## **V. LISTE DES ABREVIATIONS**

A $\beta$ 42 : peptide amyloïde A-Béta-42

ADL : *Activities Of Daily Living*

Aire V1 : Aire Visuelle primaire

a-MCI : *Mild Cognitive Impairment* amnésique

ANOVA : *Analysis of variance*

APHM : Assistance Publique -Hôpitaux de Marseille

APOE4 : Apolipoprotéine E 4

APP : *Amyloid Precursor Protein*

ATN : dépôts Amyloïdes, pathologie Tau, Neurodégénérescence

Blocs 3D de Benton : Blocs Trois Dimensions de Benton

CANTAB : *Cambridge Neuropsychological test Automated Battery*

CDR : *Clinical Dementia Rating*

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DMN : *Default Mode Network*

DSST : *Digit symbol substitution test*

FCSRT : *The Free and Cued Selective Reminding Test*

GDS : *Geriatric Depression Scale*

HCL : Hospices Civils de Lyon

IADL : *Instrumental Activities Of Daily Living*

INSERM : Institut National De La Santé Et De La Recherche Médicale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Critères IWG-1, IWG-2 : Critères de l'*International Working Group*

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LYLO : Les Yeux L'Ont

MA : Maladie d'Alzheimer

MAP : Maladie d'Alzheimer Prodromale

MCI : *Mild Cognitive Impairment*

MCI-AD : *Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease*

MCI<sub>s</sub>NAP : *Mild Cognitive Impairment suspected-non Alzheimer's Pathology*

md-MCI+A : MCI multidomaine amnésique

md-MCI-a : MCI multidomaine non-amnésique

MMSE : *Mini-Mental State Examination*

MoCA : *Montreal Cognitive Assessment*

NIA-AA : *National Institute on Ageing/Alzheimer's Association*

NINCDS-ADRDA : *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*

NMDA : Acide N-Méthyl-D-Aspartique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PSEN 1, 2 : Préséniline 1, 2

Q1, Q3 : 1<sup>er</sup> Quartile, 3<sup>ème</sup> Quartile

RI-48 : Rappel Indiqué à 48 items

RL/RI 16 : Rappel libre / Rappel indicé à 16 items

ROI : *Region of Interest*

SD : *Standard Deviation*

sd-MCI : MCI simple domaine

SNC : Système Nerveux Central

SPECT : *Single Photon Emission Computed Tomography*

SVM : *Support Vector Machines*

TCM : Trouble Cognitif Majeur

TEP-FDG : Tomographie par Émission de Positrons - Fluorodéoxyglucose

TMT A, TMT B : *Trail Making Test A, Trail Making Test B*

USMR : Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche

VPC : *Visual Paired-Comparison*

WAIS : *Weschler Adult Intelligence Scale*

## **VI. BIBLIOGRAPHIE**

1. Suzuki A, Shinozaki J, Yazawa S, Ueki Y, Matsukawa N, Shimohama S, et al. Establishing a New Screening System for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease with Mental Rotation Tasks that Evaluate Visuospatial Function. *J Alzheimers Dis.* 23 janv 2018;61(4):1653-65.
2. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* janv 2013;9(1):63-75.e2.
3. Roehr B. American Psychiatric Association explains DSM-5. *BMJ.* 6 juin 2013;346:f3591.
4. Weltgesundheitsorganisation, Alzheimer's Disease International, éditeurs. *Dementia: a public health priority.* Geneva; 2012. 102 p.
5. Consortium for the Early Identification of Alzheimer's disease-Quebec, Belleville S, Fouquet C, Hudon C, Zomahoun HTV, Croteau J. Neuropsychological Measures that Predict Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's type dementia in Older Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* déc 2017;27(4):328-53.
6. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group\* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1 juill 1984;34(7):939-939.
7. Albert MS. Changes in cognition. *Neurobiol Aging.* déc 2011;32:S58-63.
8. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* sept 2004;256(3):183-94.
9. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol.* nov 2008;64(5):492-8.
10. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 30 août 2012;367(9):795-804.
11. Aschenbrenner AJ, Balota DA, Gordon BA, Ratcliff R, Morris JC. A diffusion model analysis of episodic recognition in preclinical individuals with a family history for Alzheimer's disease: The adult children study. *Neuropsychology.* févr 2016;30(2):225-38.
12. Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and ?preclinical? Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* mars 1999;45(3):358-68.
13. Price JL, McKeel DW, Buckles VD, Roe CM, Xiong C, Grundman M, et al. Neuropathology of nondemented aging: Presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging.* juill 2009;30(7):1026-36.
14. Aschenbrenner AJ, Balota DA, Fagan AM, Duchek JM, Benzinger TLS, Morris JC. Alzheimer Disease Cerebrospinal Fluid Biomarkers Moderate Baseline Differences and Predict Longitudinal Change in Attentional Control and Episodic Memory Composites in the Adult Children Study. *J Int Neuropsychol Soc.* sept 2015;21(08):573-83.

15. Fabrigoule C. Cognitive process in preclinical phase of dementia. *Brain*. 1 janv 1998;121(1):135-41.
16. the CIMA-Q group: Consortium for the Early Identification of Alzheimer's disease-Quebec, Belleville S, Fouquet C, Duchesne S, Collins DL, Hudon C. Detecting Early Preclinical Alzheimer's Disease via Cognition, Neuropsychiatry, and Neuroimaging: Qualitative Review and Recommendations for Testing. de la Torre JC, éditeur. *J Alzheimers Dis*. 27 oct 2014;42(s4):S375-82.
17. Krajcovicova L, Barton M, Elfmarkova-Nemcova N, Mikl M, Marecek R, Rektorova I. Changes in connectivity of the posterior default network node during visual processing in mild cognitive impairment: staged decline between normal aging and Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. déc 2017;124(12):1607-19.
18. Binnewijzend MAA, Schoonheim MM, Sanz-Arigita E, Wink AM, van der Flier WM, Tolboom N, et al. Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. sept 2012;33(9):2018-28.
19. Brier MR, Thomas JB, Snyder AZ, Benzinger TL, Zhang D, Raichle ME, et al. Loss of Intranetwork and Internetwork Resting State Functional Connections with Alzheimer's Disease Progression. *J Neurosci*. 27 juin 2012;32(26):8890-9.
20. Damoiseaux JS. Resting-state fMRI as a biomarker for Alzheimer's disease? *Alzheimers Res Ther*. 2012;4(3):8.
21. Dickerson BC, Sperling RA. Large-Scale Functional Brain Network Abnormalities in Alzheimer's Disease: Insights from Functional Neuroimaging. *Behav Neurol*. 2009;21(1-2):63-75.
22. Esposito R, Mosca A, Pieramico V, Cieri F, Cera N, Sensi SL. Characterization of resting state activity in MCI individuals. *PeerJ*. 20 août 2013;1:e135.
23. Krajcovicova L, Mikl M, Marecek R, Rektorova I. Disturbed Default Mode Network Connectivity Patterns in Alzheimer's Disease Associated with Visual Processing. *J Alzheimers Dis*. 25 juill 2014;41(4):1229-38.
24. Petrella JR, Sheldon FC, Prince SE, Calhoun VD, Doraiswamy PM. Default mode network connectivity in stable vs progressive mild cognitive impairment. *Neurology*. 8 févr 2011;76(6):511-7.
25. Filippini N, Rao A, Wetten S, Gibson RA, Borrie M, Guzman D, et al. Anatomically-distinct genetic associations of APOE  $\epsilon$ 4 allele load with regional cortical atrophy in Alzheimer's disease. *NeuroImage*. févr 2009;44(3):724-8.
26. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. févr 2013;12(2):207-16.
27. Jones DT, Machulda MM, Vemuri P, McDade EM, Zeng G, Senjem ML, et al. Age-related changes in the default mode network are more advanced in Alzheimer disease. *Neurology*. 18 oct 2011;77(16):1524-31.
28. Perrin RJ, Fagan AM, Holtzman DM. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature*. oct 2009;461(7266):916-22.
29. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute



- on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* mai 2011;7(3):270-9.
30. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* juin 2014;13(6):614-29.
31. Petersen RC, Morris JC. Mild Cognitive Impairment as a Clinical Entity and Treatment Target. *Arch Neurol.* 1 juill 2005;62(7):1160.
32. Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo J-M, Le Carret N, Helmer C, Letenneur L, et al. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain.* 1 mai 2005;128(5):1093-101.
33. Crutcher MD, Calhoun-Haney R, Manzanares CM, Lah JJ, Levey AI, Zola SM. Eye Tracking During a Visual Paired Comparison Task as a Predictor of Early Dementia. *Am J Alzheimers Dis Dementiasr.* juin 2009;24(3):258-66.
34. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *Arch Neurol.* 1 mars 1999;56(3):303.
35. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *The Lancet.* 15 avr 2006;367(9518):1262-70.
36. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 16 janv 2018;90(3):126-35.
37. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. Mild Cognitive Impairment Represents Early-Stage Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 1 mars 2001;58(3).
38. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology.* 1 juill 1991;41(7):1006-1006.
39. Bäckman L, Small BJ, Fratiglioni L. Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain.* janv 2001;124(1):96-102.
40. Small BJ, Fratiglioni L, Viitanen M, Winblad B, Bäckman L. The Course of Cognitive Impairment in Preclinical Alzheimer Disease: Three- and 6-Year Follow-up of a Population-Based Sample. *Arch Neurol.* 1 juin 2000;57(6):839.
41. Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M. Patterns of Cognitive Decline in Presymptomatic Alzheimer Disease: A Prospective Community Study. *Arch Gen Psychiatry.* 1 sept 2001;58(9):853.
42. Jacobs DM, Sano M, Dooneief G, Marder K, Bell KL, Stern Y. Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology.* 1 mai 1995;45(5):957-62.
43. Linn RT. The « Preclinical Phase » of Probable Alzheimer's Disease: A 13-Year Prospective Study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol.* 1 mai 1995;52(5):485.
44. Howieson DB, Dame A, Camicioli R, Sexton G, Payami H, Kaye JA. Cognitive Markers Preceding Alzheimer's Dementia in the Healthy Oldest Old. *J Am Geriatr Soc.* mai 1997;45(5):584-9.

45. Kramer JH, Nelson A, Johnson JK, Yaffe K, Glenn S, Rosen HJ, et al. Multiple Cognitive Deficits in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(4):306-11.
46. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *N Engl J Med*. 2011;8.
47. 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*. 8 mai 2001;56(9):1133-42.
48. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*. 1 déc 2001;58(12):1985.
49. Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol*. avr 2004;3(4):246-8.
50. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild Cognitive Impairment: Ten Years Later. *Arch Neurol*. 1 déc 2009;66(12).
51. Morris JC. Mild Cognitive Impairment Is Early-Stage Alzheimer Disease: Time to Revise Diagnostic Criteria. *Arch Neurol*. 1 janv 2006;63(1):15.
52. Petrie EC, Cross DJ, Galasko D, Schellenberg GD, Raskind MA, Peskind ER, et al. Preclinical Evidence of Alzheimer Changes: Convergent Cerebrospinal Fluid Biomarker and Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Findings. *Arch Neurol*. 1 mai 2009;66(5).
53. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in « probable » Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 oct 1992;55(10):967-72.
54. Herholz K, Ebmeier K. Clinical amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. juill 2011;10(7):667-70.
55. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. mars 2010;6(3):131-44.
56. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. août 2007;6(8):734-46.
57. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. nov 2010;9(11):1118-27.
58. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, 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*. mai 2011;7(3):263-9.
59. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. mai 2011;7(3):280-92.

60. Vos SJB, Verhey F, Frölich L, Kornhuber J, Wiltfang J, Maier W, et al. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain*. mai 2015;138(5):1327-38.
61. McKee AC, Au R, Cabral HJ, Kowall NW, Seshadri S, Kubilus CA, et al. Visual Association Pathology in Preclinical Alzheimer Disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. juin 2006;65(6):621-30.
62. Braak H, Braak E. Staging of alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*. 1 mai 1995;16(3):271-8.
63. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the Pathologic Process in Alzheimer Disease: Age Categories From 1 to 100 Years. *J Neuropathol Exp Neurol*. nov 2011;70(11):960-9.
64. Calderon-Garcidueñas AL, Duyckaerts C. Chapter 23 - Alzheimer disease. In: Kovacs GG, Alafuzoff I, éditeurs. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2018. p. 325-37. (Neuropathology; vol. 145).
65. Salmon DP, Bondi MW. Neuropsychological Assessment of Dementia. *Annu Rev Psychol*. janv 2009;60(1):257-82.
66. Ewers M, Walsh C, Trojanowski JQ, Shaw LM, Petersen RC, Jack CR, et al. Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiol Aging*. juill 2012;33(7):1203-1214.e2.
67. Dartigues JF, Commenges D, Letenneur D, Barberger-Gateau P, Gilleron V, Fabrigoule C, et al. Cognitive predictors of dementia in elderly community residents. *Neuroepidemiology*. 1997;16(1):29-39.
68. Ivanoiu A, Adam S, Linden M, Salmon E, Juillerat A-C, Mulligan R, et al. Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol*. janv 2005;252(1):47-55.
69. Wilson RS, Leurgans SE, Boyle PA, Bennett DA. Cognitive Decline in Prodromal Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*. 1 mars 2011;68(3).
70. Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1 avr 2012;2(4):a006171-a006171.
71. Mura T, Proust-Lima C, Jacqmin-Gadda H, Akbaraly TN, Touchon J, Dubois B, et al. Measuring cognitive change in subjects with prodromal Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 avr 2014;85(4):363-70.
72. Troyer AK, Murphy KJ, Anderson ND, Hayman-Abello BA, Craik FIM, Moscovitch M. Item and associative memory in amnesic mild cognitive impairment: Performance on standardized memory tests. *Neuropsychology*. 2008;22(1):10-6.
73. Kawas CH, Corrada MM, Brookmeyer R, Morrison A, Resnick SM, Zonderman AB, et al. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis. *Neurology*. 8 avr 2003;60(7):1089-93.
74. Gonçalves de Freitas Pereira ML, von Zuben de Arruda Camargo M, Arahamian I, Vicente Forlenza O. Eye movement analysis and cognitive processing: detecting indicators of conversion to Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. juill 2014;1273.

75. Alescio-Lautier B, Michel BF, Herrera C, Elahmadi A, Chambon C, Touzet C, et al. Visual and visuospatial short-term memory in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: Role of attention. *Neuropsychologia*. 2007;45(8):1948-60.
76. Barbeau E, Didic M, Tramon E, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, et al. Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology*. 27 avr 2004;62(8):1317-22.
77. Lee Y-T, Pai M-C. Recognition of Personally Familiar Scenes in Patients with Very Mild Alzheimer's Disease: Effects of Spatial Frequency and Luminance. *J Alzheimers Dis*. 20 mars 2012;29(2):441-8.
78. Lemos R, Santana I, Caetano G, Bernardino I, Morais R, Farivar R, et al. Three-Dimensional Face Recognition in Mild Cognitive Impairment: A Psychophysical and Structural MR Study. *J Int Neuropsychol Soc*. août 2016;22(07):744-54.
79. Sapkota RP, van der Linde I, Lamichhane N, Upadhyaya T, Pardhan S. Patients with Mild Cognitive Impairment Show Lower Visual Short-Term Memory Performance in Feature Binding Tasks. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 20 mars 2017;7(1):74-86.
80. Zola SM, Manzanares CM, Clopton P, Lah JJ, Levey AI. A Behavioral Task Predicts Conversion to Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Dementiasr*. mars 2013;28(2):179-84.
81. Lagun D, Manzanares C, Zola SM, Buffalo EA, Agichtein E. Detecting cognitive impairment by eye movement analysis using automatic classification algorithms. *J Neurosci Methods*. sept 2011;201(1):196-203.
82. Fernández G, Laubrock J, Mandolesi P, Colombo O, Agamennoni O. Registering eye movements during reading in Alzheimer's disease: Difficulties in predicting upcoming words. *J Clin Exp Neuropsychol*. 16 mars 2014;36(3):302-16.
83. Lueck KL, Mendez MF, Perryman KM. Eye movement abnormalities during reading in patients with Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. avr 2000;13(2):77-82.
84. Blackwell AD, Sahakian BJ, Vesey R, Semple JM, Robbins TW, Hodges JR. Detecting Dementia: Novel Neuropsychological Markers of Preclinical Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(1-2):42-8.
85. Dickerson BC, Wolk DA, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Dysexecutive versus amnesic phenotypes of very mild Alzheimer's disease are associated with distinct clinical, genetic and cortical thinning characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 janv 2011;82(1):45-51.
86. Okello A, Koivunen J, Edison P, Archer HA, Turkheimer FE, Nagren K, et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: An 11C-PIB PET study. *Neurology*. 8 sept 2009;73(10):754-60.
87. Rozzini L, Chilovi BV, Conti M, Bertolotti E, Delrio I, Trabucchi M, et al. Conversion of amnesic Mild Cognitive Impairment to dementia of Alzheimer type is independent to memory deterioration. *Int J Geriatr Psychiatry*. déc 2007;22(12):1217-22.
88. Román GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo J-M, López-Pousa S, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci*. nov 2004;226(1-2):81-7.

89. Jaeger J. Digit Symbol Substitution Test: The Case for Sensitivity Over Specificity in Neuropsychological Testing. *J Clin Psychopharmacol.* oct 2018;38(5):513-9.
90. Amieva H, Mokri H, Le Goff M, Meillon C, Jacqmin-Gadda H, Foubert-Samier A, et al. Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain.* avr 2014;137(4):1167-75.
91. Rizzo M, Anderson SW, Dawson J, Myers R, Ball K. Visual attention impairments in Alzheimer's disease. *Neurology.* 23 mai 2000;54(10):1954-9.
92. Bélanger S, Belleville S, Gauthier S. Inhibition impairments in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging: Effect of congruency proportion in a Stroop task. *Neuropsychologia.* janv 2010;48(2):581-90.
93. Harciarek M, Jodzio K. Neuropsychological Differences Between Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease: A Review. *Neuropsychol Rev.* sept 2005;15(3):131-45.
94. Lewis D, Campbell M, Terry R, Morrison J. Laminar and regional distributions of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in Alzheimer's disease: a quantitative study of visual and auditory cortices. *J Neurosci.* 1 juin 1987;7(6):1799-808.
95. Qwentel NBM, Brucki SMD, Bueno OFA. Visuospatial function in early Alzheimer's disease: Preliminary study. *Dement Neuropsychol.* sept 2009;3(3):234-40.
96. Cronin-Golomb A, Corkin S, Rizzo JF, Cohen J, Growdon JH, Banks KS. Visual dysfunction in Alzheimer's disease: Relation to normal aging. *Ann Neurol.* janv 1991;29(1):41-52.
97. Salimi S, Irish M, Foxe D, Hodges JR, Piguet O, Burrell JR. Can visuospatial measures improve the diagnosis of Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit.* 2018;10:66-74.
98. Geldmacher DS. Visuospatial dysfunction in the neurodegenerative diseases. *Front Biosci.* 2003;8(5):e428-436.
99. Johnson DK, Storandt M, Morris JC, Galvin JE. Longitudinal Study of the Transition From Healthy Aging to Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 1 oct 2009;66(10).
100. Iachini T, Iavarone A, Senese VP, Ruotolo F, Ruggiero G. Visuospatial Memory in Healthy Elderly, AD and MCI: A Review. :17.
101. Chapman RM, Mapstone M, McCrary JW, Gardner MN, Porsteinsson A, Sandoval TC, et al. Predicting conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using neuropsychological tests and multivariate methods. *J Clin Exp Neuropsychol.* 8 févr 2011;33(2):187-99.
102. Wood JS, Firbank MJ, Mosimann UP, Watson R, Barber R, Blamire AM, et al. Testing Visual Perception in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer Disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* juin 2013;21(6):501-8.
103. Mandal PK, Joshi J, Saharan S. Visuospatial Perception: An Emerging Biomarker for Alzheimer's Disease. Mandal PK, éditeur. *J Alzheimers Dis.* 18 sept 2012;31(s3):S117-35.
104. Mendez MF, Mendez MA, Martin R, Smyth KA, Whitehouse PJ. Complex visual disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology.* 1 mars 1990;40(3, Part 1):439-439.

105. Morganti F, Stefanini S, Riva G. From allo- to egocentric spatial ability in early Alzheimer's disease: A study with virtual reality spatial tasks. *Cogn Neurosci.* déc 2013;4(3-4):171-80.
106. Tu S, Wong S, Hodges JR, Irish M, Piguet O, Hornberger M. Lost in spatial translation – A novel tool to objectively assess spatial disorientation in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex.* juin 2015;67:83-94.
107. Pengas G, Patterson K, Arnold RJ, Bird CM, Burgess N, Nestor PJ. Lost and Found: Bespoke Memory Testing for Alzheimer's Disease and Semantic Dementia. *J Alzheimers Dis.* 10 sept 2010;21(4):1347-65.
108. Serino S, Cipresso P, Morganti F, Riva G. The role of egocentric and allocentric abilities in Alzheimer's disease: A systematic review. *Ageing Res Rev.* juill 2014;16:32-44.
109. Lineweaver TT, Salmon DP, Bondi MW, Corey-Bloom J. Differential effects of Alzheimer's disease and Huntington's disease on the performance of mental rotation. *J Int Neuropsychol Soc.* janv 2005;11(1):30-9.
110. Possin KL, Laluz VR, Alcantar OZ, Miller BL, Kramer JH. Distinct neuroanatomical substrates and cognitive mechanisms of figure copy performance in Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia.* janv 2011;49(1):43-8.
111. Eriksen CW, St. James JD. Visual attention within and around the field of focal attention: A zoom lens model. *Percept Psychophys.* juill 1986;40(4):225-40.
112. Greenwood PM, Parasuraman R, Alexander GE. Controlling the Focus of Spatial Attention During Visual Search: Effects of Advanced Aging and Alzheimer Disease. :10.
113. Foster JK, Behrmann M, Stuss DT. Visual Attention Deficits in Alzheimer's Disease: Simple Versus Conjoined Feature Search. :23.
114. Tales A, Haworth J, Nelson S, J. Snowden R, Wilcock G. Abnormal visual search in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurocase.* 26 févr 2005;11(1):80-4.
115. Berlyne DE, Ditkofsky J. Effects of novelty and oddity on visual selective attention. *Br J Psychol.* mai 1976;67(2):175-80.
116. Hawkins HL, Hillyard SA, Luck SJ. Visual Attention Modulates Signal Detectability. :10.
117. Tales A, Muir J, Jones R, Bayer A, Snowden RJ. The effects of saliency and task difficulty on visual search performance in ageing and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia.* janv 2004;42(3):335-45.
118. Pignatti R, Rabuffetti M, Imbornone E, Mantovani F, Alberoni M, Farina E, et al. Specific Impairments of Selective Attention in Mild Alzheimer's Disease. *J Clin Exp Neuropsychol.* mai 2005;27(4):436-48.
119. Levinoff EJ, Li KZH, Murtha S, Chertkow H. Selective Attention Impairments in Alzheimer's Disease: Evidence for Dissociable Components. *Neuropsychology.* 2004;18(3):580-8.
120. Perry RJ. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: A critical review. *Brain.* 1 mars 1999;122(3):383-404.
121. Parasuraman R, Greenwood PM, Haxby JV, Grady CL. Visuospatial attention in dementia of

the Alzheimer type. *Brain*. 1992;115(3):711-33.

122. Baddeley A, Chincotta D, Adlam A. Working memory and the control of action: Evidence from task switching. *J Exp Psychol Gen*. 2001;130(4):641-57.

123. Baddeley AD. Attentional control in Alzheimer's disease. *Brain*. 1 août 2001;124(8):1492-508.

124. Parasuraman R. Alzheimer disease constricts the dynamic range of spatial attention in visual search. *Neuropsychologia*. juill 2000;38(8):1126-35.

125. Festa EK, Heindel WC, Ott BR. Dual-task conditions modulate the efficiency of selective attention mechanisms in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. sept 2010;48(11):3252-61.

126. Bonney K, Almeida O, Flicker L, Davies S, Clarnette R, Anderson M, et al. Inspection time in non-demented older adults with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*. 2006;44(8):1452-6.

127. Okonkwo OC, Wadley VG, Ball K, Vance DE, Crowe M. Dissociations in Visual Attention Deficits among Persons with Mild Cognitive Impairment. *Aging Neuropsychol Cogn*. 4 juill 2008;15(4):492-505.

128. Perry RJ, Hodges JR. Dissociation between top-down attentional control and the time course of visual attention as measured by attentional dwell time in patients with mild cognitive impairment. *Eur J Neurosci*. juill 2003;18(2):221-6.

129. Bublak P, Redel P, Sorg C, Kurz A, Förstl H, Müller HJ, et al. Staged decline of visual processing capacity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. juill 2011;32(7):1219-30.

130. Quental NBM, Brucki SMD, Bueno OFA. Visuospatial Function in Early Alzheimer's Disease—The Use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) Battery. Laks J, éditeur. *PLoS ONE*. 16 juill 2013;8(7):e68398.

131. Lee ACH, Rahman S, Hodges JR, Sahakian BJ, Graham KS. Associative and recognition memory for novel objects in dementia: implications for diagnosis. *Eur J Neurosci*. sept 2003;18(6):1660-70.

132. Hammers D, Spurgeon E, Ryan K, Persad C, Barbas N, Heidebrink J, et al. Validity of a Brief Computerized Cognitive Screening Test in Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. juin 2012;25(2):89-99.

133. Korf ESC, Wahlund L-O, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology*. 13 juill 2004;63(1):94-100.

134. Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, Feczko E, Pacheco J, Greve DN, et al. The Cortical Signature of Alzheimer's Disease: Regionally Specific Cortical Thinning Relates to Symptom Severity in Very Mild to Mild AD Dementia and is Detectable in Asymptomatic Amyloid-Positive Individuals. *Cereb Cortex*. mars 2009;19(3):497-510.

135. Petersen RC, Jack CR. Imaging and Biomarkers in Early Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Clin Pharmacol Ther*. oct 2009;86(4):438-41.

136. Kaye JA, Swihart T, Howieson D, Dame A, Moore MM, Karnos T, et al. Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology*. 1

mai 1997;48(5):1297-304.

137. ten Kate M, Dicks E, Visser PJ, van der Flier WM, Teunissen CE, Barkhof F, et al. Atrophy subtypes in prodromal Alzheimer's disease are associated with cognitive decline. *Brain*. 1 déc 2018;141(12):3443-56.
138. Pike KE, Savage G, Villemagne VL, Ng S, Moss SA, Maruff P, et al. -amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain*. 5 avr 2007;130(11):2837-44.
139. Genet AJH. A Prospective Study of Cognitive Health in the Elderly (Oregon Brain. *Am J Hum Genet*. 1997;9.
140. Nelson PT. Cerebrovascular pathology and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. août 2016;15(9):895-6.
141. Roe CM, Ances BM, Head D, Babulal GM, Stout SH, Grant EA, et al. Incident cognitive impairment: longitudinal changes in molecular, structural and cognitive biomarkers. *Brain*. 9 oct 2018.
142. Teipel SJ, Cavado E, Lista S, Habert M-O, Potier M-C, Grothe MJ, et al. Effect of Alzheimer's disease risk and protective factors on cognitive trajectories in subjective memory complainers: An INSIGHT-preAD study. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2018;14(9):1126-36.
143. Grosbras M-H, Lobel É, Berthoz A. Contrôle du mouvement du regard (2): Imagerie fonctionnelle cérébrale des saccades volontaires. *médecine/sciences*. févr 2004;20(2):225-30.
144. Molitor RJ, Ko PC, Ally BA. Eye Movements in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 6 janv 2015;44(1):1-12.
145. Buckner RL. Molecular, Structural, and Functional Characterization of Alzheimer's Disease: Evidence for a Relationship between Default Activity, Amyloid, and Memory. *J Neurosci*. 24 août 2005;25(34):7709-17.
146. Fernández G, Castro LR, Schumacher M, Agamennoni OE. Diagnosis of mild Alzheimer disease through the analysis of eye movements during reading. *J Integr Neurosci*. mars 2015;14(01):121-33.
147. Garbutt S, Matlin A, Hellmuth J, Schenk AK, Johnson JK, Rosen H, et al. Oculomotor function in frontotemporal lobar degeneration, related disorders and Alzheimer's disease. *Brain*. mai 2008;131(5):1268-81.
148. Anderson TJ, MacAskill MR. Eye movements in patients with neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. févr 2013;9(2):74-85.
149. Rosler A, Mapstone M, Hayswicklund A, Gitelman D, Weintraub S. The "Zoom Lens" of Focal Attention in Visual Search: Changes in Aging and Alzheimer's Disease. *Cortex*. 2005;41(4):512-9.
150. Viskontas IV, Boxer AL, Fesenko J, Matlin A, Heuer HW, Mirsky J, et al. Visual search patterns in semantic dementia show paradoxical facilitation of binding processes. *Neuropsychologia*. févr 2011;49(3):468-78.
151. Rösler A, Mapstone ME, Hays AK, Mesulam M-M, Rademaker A, Gitelman DR, et al.



- Alterations of visual search strategy in Alzheimer's disease and aging. *Neuropsychology*. 2000;14(3):398-408.
152. Boucart M, Bubbico G, Szaffarczyk S, Pasquier F. Animal Spotting in Alzheimer's Disease: An Eye Tracking Study of Object Categorization. *J Alzheimers Dis*. 7 janv 2014;39(1):181-9.
153. Moser A, Kömpf D, Olschinka J. Eye movement dysfunction in dementia of the Alzheimer type. *Dement Basel Switz*. oct 1995;6(5):264-8.
154. Porter G, Tales A, Troscianko T, Wilcock G, Haworth J, Leonards U. New insights into feature and conjunction search: I. Evidence from pupil size, eye movements and ageing. *Cortex*. mai 2010;46(5):621-36.
155. Yang Q, Wang T, Su N, Xiao S, Kapoula Z. Specific saccade deficits in patients with Alzheimer's disease at mild to moderate stage and in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Age*. août 2013;35(4):1287-98.
156. Crawford TJ, Devereaux A, Higham S, Kelly C. The disengagement of visual attention in Alzheimer's disease: a longitudinal eye-tracking study. *Front Aging Neurosci*. 23 juin 2015;7.
157. Parasuraman R, Greenwood PM, Alexander GE. Selective impairment of spatial attention during visual search in Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 2 oct 1995;6(14):1861-4.
158. Vallejo V, Cazzoli D, Rampa L, Zito GA, Feuerstein F, Gruber N, et al. Effects of Alzheimer's Disease on Visual Target Detection: A "Peripheral Bias". *Front Aging Neurosci*. 17 août 2016;8.
159. Plude DJ, Doussard-Roosevelt JA. Aging, Selective Attention, and Feature Integration. :8.
160. Treisman AM. A Feature-Integration Theory of Attention. :40.
161. Tfeisman A, Souther J. Search Asymmetry: A Diagnostic for Preattentive Processing of Separable Features. :26.
162. Oken BS, Kishiyama SS, Kaye JA. Age-Related Differences in Visual Search Task Performance: Relative Stability of Parallel but not Serial Search. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. juill 1994;7(3):163-8.
163. Festa EK, Insler RZ, Salmon DP, Paxton J, Hamilton JM, Heindel WC. Neocortical disconnectivity disrupts sensory integration in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. nov 2005;19(6):728-38.
164. Landy KM, Salmon DP, Filoteo JV, Heindel WC, Galasko D, Hamilton JM. Visual search in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's disease. *Cortex*. déc 2015;73:228-39.
165. Treisman A. Features and Objects: The Fourteenth Bartlett Memorial Lecture. *Q J Exp Psychol Sect A*. mai 1988;40(2):201-37.
166. Tales A, Butler SR, Fossey J, Gilchrist ID, Jones RW, Troscianko T. Visual search in Alzheimer's disease: a deficiency in processing conjunctions of features. *Neuropsychologia*. janv 2002;40(12):1849-57.
167. McLaughlin PM, Borrie MJ, Murtha SJE. Shifting efficacy, distribution of attention and controlled processing in two subtypes of mild cognitive impairment: Response time performance and

intraindividual variability on a visual search task. *Neurocase*. 27 sept 2010;16(5):408-17.

168. Mosimann UP. Visual exploration behaviour during clock reading in Alzheimer's disease. *Brain*. 1 févr 2004;127(2):431-8.

169. Daffner KR, Scinto LFM, Weintraub S, Guinessey JE, Mesulam MM. Diminished curiosity in patients with probable Alzheimer's disease as measured by exploratory eye movements. *Neurology*. 1 févr 1992;42(2):320-320.

170. Ogrocki PK, Hills AC, Strauss ME. Visual exploration of facial emotion by healthy older adults and patients with Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. oct 2000;13(4):271-8.

171. Loughland CM, Williams LM, Gordon E. Schizophrenia and affective disorder show different visual scanning behavior for faces: a trait versus state-based distinction? *Biol Psychiatry*. août 2002;52(4):338-48.

172. McCade DL, Guastella AJ, Chen NTM, Lewis SJG, Naismith SL. Visual Processing of Emotional Faces is Preserved in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis JAD*. 2018;66(1):397-405.

173. Pierrot-Deseilligny C, Müri RM, Nyffeler T, Milea D. The Role of the Human Dorsolateral Prefrontal Cortex in Ocular Motor Behavior. *Ann N Y Acad Sci*. avr 2005;1039(1):239-51.

174. Rüb U, Del Tredici K, Schultz C, Büttner-Ennever JA, Braak H. The premotor region essential for rapid vertical eye movements shows early involvement in Alzheimer's disease-related cytoskeletal pathology. *Vision Res*. juill 2001;41(16):2149-56.

175. Shafiq-Antonacci R, Maruff P, Masters C, Currie J. Spectrum of Saccade System Function in Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 1 sept 2003;60(9).

176. Garbutt S. Saccade Abnormalities in Autopsy-Confirmed Frontotemporal Lobar Degeneration and Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 1 avr 2012;69(4):509.

177. Yang Q, Wang T, Su N, Liu Y, Xiao S, Kapoula Z. Long Latency and High Variability in Accuracy-Speed of Prosaccades in Alzheimer's Disease at Mild to Moderate Stage. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2011;1(1):318-29.

178. Brown MRG, Vilis T, Everling S. Frontoparietal Activation With Preparation for Antisaccades. *J Neurophysiol*. sept 2007;98(3):1751-62.

179. Scheinin NM, Aalto S, Koikkalainen J, Lotjonen J, Karrasch M, Kemppainen N, et al. Follow-up of [<sup>11</sup>C]PIB uptake and brain volume in patients with Alzheimer disease and controls. *Neurology*. 13 oct 2009;73(15):1186-92.

180. Holden JG, Cosnard A, Laurens B, Asselineau J, Biotti D, Cubizolle S, et al. Prodromal Alzheimer's Disease Demonstrates Increased Errors at a Simple and Automated Anti-Saccade Task. Chopard G, éditeur. *J Alzheimers Dis*. 21 août 2018;1-15.

181. on behalf of the MEMENTO cohort Study Group, Dufouil C, Dubois B, Vellas B, Pasquier F, Blanc F, et al. Cognitive and imaging markers in non-demented subjects attending a memory clinic: study design and baseline findings of the MEMENTO cohort. *Alzheimers Res Ther*. déc 2017;9(1):67.

182. Van der Linden M, Juillerat A-C. [Memory systems and memory disorders]. *Rev Prat*. 15 févr

2003;53(4):400-5.

183. Reitan RM. Investigation of relationships between psychometric and biological intelligence. *J Nerv Ment Dis.* juin 1956;123(6):536-41.

184. Singh NN, Ellis CR, Wechsler H. Psychopharmacoepidemiology of mental retardation: 1966 to 1995. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1997;7(4):255-66.

185. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry.* 1 juin 1982;140(6):566-72.

186. Deloche G, Hannequin D, Dordain M, Metz-Lutz M-N, Kremin H, Tessier C, et al. Diversity of patterns of improvement in confrontation naming rehabilitation: Some tentative hypotheses. *J Commun Disord.* janv 1997;30(1):11-22.

187. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. :8.

188. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res.* janv 1982;17(1):37-49.

189. Abner EL, Kryscio RJ, Schmitt FA, Fardo DW, Moga DC, Ighodaro ET, et al. Outcomes after diagnosis of mild cognitive impairment in a large autopsy series. *Ann Neurol.* avr 2017;81(4):549-59.

190. Dubois B, Epelbaum S, Nyasse F, Bakardjian H, Gagliardi G, Uspenskaya O, et al. Cognitive and neuroimaging features and brain  $\beta$ -amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (INSIGHT-preAD): a longitudinal observational study. *Lancet Neurol.* 2018;17(4):335-46.

## **VII. RESUME**

**Introduction :** La dysfonction visuospatiale apparaît précocement dans la Maladie d'Alzheimer (MA), pouvant parfois être le premier symptôme cognitif détectable, mais restant peu étudiée jusqu'à présent. Certaines études ont mis en évidence une altération des stratégies d'exploration visuelle dans la MA, une anomalie de recherche visuelle et un manque de curiosité, déficits semblant présents dès les stades précoces de la maladie. L'étude LYLO (Les Yeux L'Ont) s'est intéressée à l'analyse de ces explorations visuelles complexes dès le stade Maladie d'Alzheimer Prodromale (MAP), afin de préciser leur intérêt en tant que biomarqueur diagnostique.

**Matériel et méthodes :** Cette étude transversale multicentrique, contrôlée, a analysé des tâches d'explorations visuelles complexes chez des patients MAP, en comparaison à des témoins sains appariés en âge, ainsi qu'à des patients présentant une MA modérée. Des tâches de recherche visuelle, de curiosité, et d'exploration d'images incongrues étaient réalisées dans chaque groupe, et une technologie infra-rouge d'*eye-tracking* était utilisée pour enregistrer les mouvements oculaires.

**Résultats :** Vingt-sept sujets contrôles (MMSE moyen 28,8), 29 patients MAP (MMSE moyen 26,4) et 23 patients MA (MMSE moyen 23,3) ont été inclus. Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur nos tâches visuelles, entre sujets MAP et témoins, ni entre sujets MAP et patients MA. En analyse post-hoc, on retrouve des différences significatives entre témoins et patients MA, en faveur d'un « effet maladie », sur la tâche de recherche visuelle (les témoins fixant plus la cible d'intérêt) et sur le test de curiosité (les patients MA passant significativement moins de temps dans la ROI normale).

**Discussion :** Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant les sujets MAP, contrairement à ce qui est rapporté dans la littérature. Nos résultats au test de curiosité ne retrouvent pas la notion de préférence pour la nouveauté chez nos témoins sains, mais la consigne donnée dans notre étude peut perturber l'interprétation de cette tâche... Plusieurs limites de cette étude peuvent expliquer cette absence de résultat significatif: faible puissance, possible biais de recrutement (témoins présentant des MMSE plus bas et patients Alzheimer présentant des MMSE plus hauts que dans la plupart des autres études), patients MAP inclus selon les critères IWG-1, biais de mesure avec variabilité de passation des épreuves, pas de prise en compte de la fatigabilité ni de la iatrogénie, paradigmes différents de ceux ayant prouvé un intérêt dans la littérature et semblant insuffisamment discriminants. Donc, cette étude semble présenter trop de biais pour pouvoir éliminer formellement une dysfonction visuospatiale chez les sujets MAP, celle-ci étant de plus en plus rapportée. Il semble nécessaire de poursuivre les études, l'importance de trouver de meilleurs biomarqueurs diagnostiques et pronostiques de la maladie d'Alzheimer restant primordiale pour cibler une population de patients Alzheimer plus précoces, dans le but de développer enfin des thérapeutiques efficaces luttant contre ce problème de santé publique.

**Mots-clés :** Maladie d'Alzheimer, Maladie d'Alzheimer Prodromale, dysfonction visuospatiale, oculométrie, explorations visuelles complexes, recherche visuelle, curiosité, biomarqueur diagnostique, biomarqueur pronostique.

## **VIII. ABSTRACT**

**Introduction :** Visuospatial dysfunction appears early in the Alzheimer's disease course, and can even be the first cognitive symptom detectable, but it has been little investigated yet. Some studies have shown a visual exploratory strategy defect in Alzheimer's Disease, with alteration of visual research and a lack of curiosity, symptoms that seem to begin before the dementia stage, during the prodromal Alzheimer's Disease stage. Our study, called LYLO, has analyzed these complex visual explorations in subjects suspected of Prodromal Alzheimer's Disease, in order to define their interests as diagnostic biomarkers.

**Materials and Methods :** This transversal, multicentric, controlled study analyzed some complex visual exploration paradigms on subjects having a Prodromal Alzheimer's Disease (PAD), comparing their results with results of Alzheimer's patients (AD) and healthy controls of the same age. A visual search paradigm, a test of curiosity and some visual exploration paradigms were carried out by each group, and an eye-tracking technology, was used to register eye's movements.

**Results :** 27 controls subjects (average MMSE 28,8), 29 Prodromal Alzheimer's Disease patients (average MMSE 26,4), and 23 Alzheimer's Disease patient (average MMSE 23,3) were included. No significant difference was found on none of the visual paradigms, between PAD subjects and healthy controls, neither between PAD subjects and AD patients. Some *post-hoc* analysis have identified significant differences between AD patients and healthy controls, in favour of a « disease-effect », on the visual search paradigm (the controls fixing more the visual target) and on the curiosity test (the AD patients spending significantly less time in the « normal » visual region of interest than the healthy controls).

**Discussion :** None significant difference was identified concerning the PAD subjects, contrarily of what is described in the literature. In our curiosity test, we haven't found a « novelty preference » in our healthy controls, but the instruction used in our test can perturb the interpretation of the results. Several limitations of our study can partially explain this absence of significant difference : low power, possible recruitment bias (our controls had lower MMSE and our AD patients had higher MMSE than in the majority of the others studies), inclusion of our PAD subjects according to the IWG-1 criteria ; measurement bias with variability of experiment execution, non-awareness of the tiredness neither iatrogenic effects, visual paradigms insufficiently sensible, different from the ones that have proven their interest in the literature. So, our study seems to present too many biases to pretend eliminate an eventual visuospatial dysfunction in PAD subjects, this defect being more and more described in the medical literature. It is necessary to continue studying this visuospatial function, as it seems essential to find better diagnostic and prognostic biomarkers for the Alzheimer's disease, in order to better define the Alzheimer's population, and to be able to develop efficient therapeutics for this public health issue.

**Keywords:** Alzheimer's Disease, Prodromal Alzheimer's Disease, visuospatial dysfunction, eye-tracking, complex visual explorations, visual search, curiosity, diagnostic biomarker, prognostic biomarker.

## **IX. SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

