

# **Les substrats neuronaux des altérations cognitives liées à la maladie d'Alzheimer et au vieillissement normal : études par tomographie à émission de positons**

**Francis Eustache  
Béatrice Desgranges  
Jean-Claude Baron**

Les maladies neurodégénératives et, à un moindre degré, le vieillissement normal, sont caractérisés, d'une part, par une diminution du métabolisme cérébral de base, reflétant les altérations neuronales et, d'autre part, par des modifications cognitives variables d'un individu à l'autre. Il est possible de corréler les valeurs métaboliques recueillies – grâce à la tomographie par émission de positons, lorsque le sujet est au repos – aux performances cognitives pour aboutir à une neuro-anatomie fonctionnelle des modifications cognitives dans les maladies dégénératives et dans le vieillissement normal. Cette méthode ouvre la voie à une nouvelle neuropsychologie fonctionnelle chez des sujets exempts de lésions focales visibles par les techniques usuelles d'imagerie morphologique. Il est notamment montré que les déficits décelés lors d'un test de mémoire épisodique ont pour origine une diminution du métabolisme dans des régions cérébrales différentes pour la maladie d'Alzheimer et pour le vieillissement normal.

## ADRESSES

F. Eustache: *professeur de psychologie à l'Université de Caen*. B. Desgranges: *docteur en psychologie, ingénieur d'études à l'Inserm*. Inserm U. 320, Service de neurologie, CHU Côte-de-Nacre, 14033 Caen Cedex, France. J.C. Baron: *neurologue, directeur de recherche à l'Inserm*. Inserm U.320, Centre Cyceron, boulevard Henri-Becquerel, 14074 Caen Cedex, France.

**D**es altérations cognitives caractérisent à la fois les maladies neurodégénératives et le vieillissement normal, mais selon des profils notablement différents. Par exemple, les symptômes les plus fréquents de la maladie d'Alzheimer sont des troubles: (1) de la mémoire épisodique (la mémoire des événements situés dans leur contexte spatial et temporel); (2) de la mémoire de travail (qui permet le maintien temporaire et la manipulation de l'information durant la réalisation de tâches diverses); (3) de la mémoire

sémantique (la connaissance des concepts indépendamment de leur contexte d'acquisition); (4) du langage et des fonctions visuo-spatiales. Au contraire, les déficits cognitifs les plus précocement associés à une maladie de Parkinson sont des perturbations des fonctions exécutives (qui permettent au sujet d'organiser et de planifier son activité). Même si cette spécificité du profil sémiologique est bien réelle, les troubles cognitifs diffèrent néanmoins très sensiblement d'un patient à l'autre pour une même affection, y compris à des stades présumés comparables de l'évolution, probablement du fait de différences, encore mal expliquées sur le plan neurobiologique, dans la distribution précise des lésions neuronales.

Dans le vieillissement normal comme dans la maladie d'Alzheimer, il existe un déclin de la mémoire épisodique et de la mémoire de travail, ce qui explique pourquoi il est parfois difficile de diagnostiquer un syndrome démentiel débutant. Toutefois, même si, cliniquement, certains systèmes cognitifs sont atteints à la fois dans le vieillissement normal et dans la maladie d'Alzheimer (la mémoire épisodique en est l'exemple le plus net), ces déficits relèveraient en réalité de l'atteinte de processus différents : perturbation de la mémoire épisodique *per se* dans la maladie d'Alzheimer, mais troubles de « l'utilisation » de cette mémoire (par manque d'efficacité des stratégies de codage et de récupération de l'information) dans le vieillissement normal [1]. Ici encore, ces différences relèveraient d'une distribution différente des altérations neuronales entre maladie d'Alzheimer et vieillissement normal. Si les caractéristiques cognitives des maladies neurodégénératives et du vieillissement normal sont de mieux en mieux décrites, les structures cérébrales qui en sont responsables restent mal connues du fait de l'absence de lésion morphologique quantifiable *in vivo* avec précision – par l'IRM par exemple – car il s'agit de processus biochimiques et microscopiques, dont la traduction macroscopique sous forme d'une atrophie est tardive. La tomographie par émission de positons permet l'étude quantitative de la consommation cérébrale régionale du glucose au repos (CMR-

Glc), paramètre qui reflète très majoritairement l'activité synaptique de base (c'est-à-dire la densité et l'activité fonctionnelle des synapses), et de façon minoritaire l'homéostasie cellulaire [2]. Il a été montré que ce paramètre est altéré dès les stades précoces de la maladie d'Alzheimer [3] et dans le vieillissement normal [4, 5]. Ces perturbations de la CMR-Glc peuvent relever d'altérations non seulement au niveau de réseaux spécifiques corticaux ou cortico-sous-corticaux, mais également de systèmes activateurs moins spécifiques, notamment par l'effet de disconnexions [6]. L'examen du métabolisme cérébral est réalisé au repos, le sujet étant allongé dans une pièce sombre et calme, les yeux fermés, et ne se livrant à aucune activité particulière. Le radiotracer qui lui est injecté se répartit dans le cerveau selon l'activité fonctionnelle de chaque région, essentiellement lors des 15 à 20 premières minutes d'examen, ce qui limite l'influence de modifications rapides de l'activité mentale. Les valeurs métaboliques de chaque structure cérébrale peuvent alors être mises en correspondance avec des performances cognitives recueillies en dehors de la mesure en tomographie par émission de positons. La variabilité interindividuelle des valeurs cognitives et métaboliques, constante dans les affections dégénératives et le vieillissement normal, autorise la recherche de corrélations cognitivo-métaboliques reflétant la localisation des structures cérébrales responsables des déficits observés. Il s'agit donc d'une approche comparable à la démarche anatomo-clinique classique, excepté qu'ici la méthode d'imagerie fonctionnelle utilisée permet d'étudier à la fois des maladies sans lésion focale visible et le vieillissement normal. En cela, elle constitue une nouvelle approche en neuropsychologie fonctionnelle [7].

### **Les bases de la méthode des corrélations cognitivo-métaboliques dans la maladie d'Alzheimer**

Dans la maladie d'Alzheimer, plusieurs travaux, réalisés dès le début des années 1980, ont souligné la

constance et la précocité d'une diminution de la consommation basale de glucose ou d'oxygène [8, 9]. L'hypométabolisme global y est corrélié à la sévérité de la démence: il existerait en moyenne une diminution de 20 % du métabolisme du glucose dans les démences légères et de 40 % dans les démences sévères [10]. Cependant, contrairement à une idée répandue, la maladie d'Alzheimer n'est pas une maladie diffuse: au contraire, elle affecte avec prédilection, et pour des raisons neurobiologiques qui nous échappent encore, certaines régions du cerveau. A un stade précoce de la maladie, il existe souvent une asymétrie du métabolisme cérébral entre les deux hémisphères, cette anomalie pouvant précéder de quelques mois l'apparition des troubles cognitifs non mnésiques [11]. Ainsi, un patient présentant une asymétrie du métabolisme cérébral aux dépens de l'hémisphère gauche risque de développer préférentiellement des troubles du langage, alors qu'un autre présentant une asymétrie inverse, développera des troubles visuo-spatiaux. Sur un plan clinique, la tomographie par émission de positons permet donc de contribuer au diagnostic de maladie d'Alzheimer et apporte des éléments de compréhension à la sémiologie et à l'évolution des troubles chez un patient donné. Au niveau régional, l'hypométabolisme du cortex associatif pariéto-temporal constitue initialement l'anomalie la plus fréquente. Dans un second temps, cette dépression métabolique s'étend fréquemment au cortex frontal; l'atteinte de la région temporale interne a été signalée, mais elle est de degré très variable d'un patient à l'autre. En revanche, le métabolisme du cortex primaire moteur et sensoriel, des ganglions de la base et du cervelet est longtemps préservé (*figure 1*). Ce profil métabolique caractéristique (sans toutefois de spécificité absolue) de la maladie d'Alzheimer est en accord avec l'altération des fonctions cognitives et la préservation des fonctions sensori-motrices chez la majorité des patients. Il correspond en partie aux modifications neuropathologiques constatées *post-mortem*. L'hypométabolisme du cortex pariétal supérieur et du cortex cingulaire

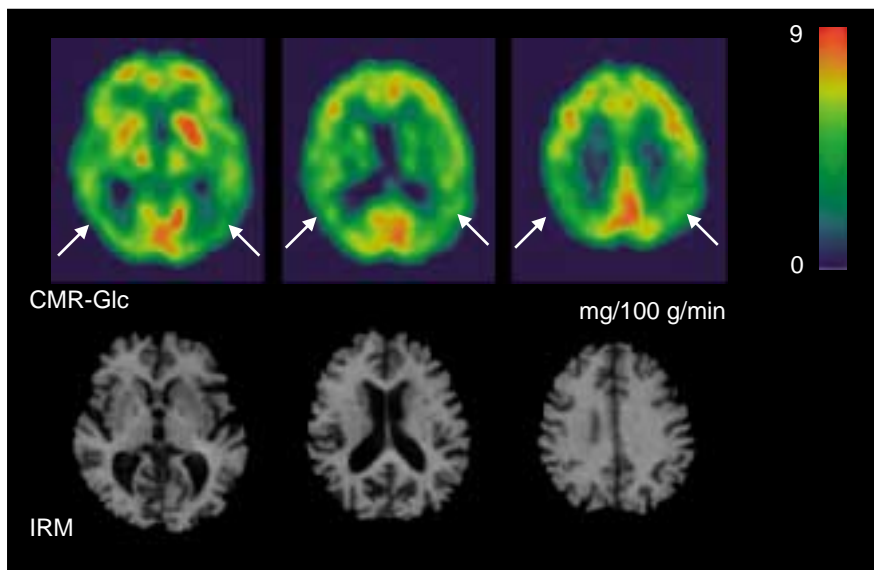


Figure 1. Images en TEP (tomographie par émission de positons) représentant la consommation cérébrale de glucose (CMR-Glc, en haut), et coupes correspondantes d'IRM (imagerie par résonance magnétique) pondérées en T<sub>1</sub>, obtenues selon trois plans axiaux chez un patient présentant une maladie d'Alzheimer probable à un stade peu avancé. Noter l'hypométabolisme affectant le cortex associatif postérieur de façon bilatérale (flèches), régions qui ne présentent pas d'atrophie particulière à l'IRM.

postérieur existe dès le début de la maladie [12], et même à un stade présymptomatique dans la fratrie de patients atteints de maladie d'Alzheimer familiale ainsi que dans la population homozygote APOe4 à fort risque de développer la maladie. Cela suggère que ce désordre synaptique focal débute des années avant que les troubles ne deviennent préoccupants pour le patient et son entourage, probablement du fait de mécanismes de compensation et de réorganisation neuronales.

Du fait de cette distribution spatiale des altérations neuropathologiques, la démarche neuropsychologique classique, forgée sur le concept de « localisation cérébrale », peut s'appliquer à la maladie d'Alzheimer. Ainsi, Haxby *et al.* [13] ont cherché à établir des relations entre ces indices de l'activité fonctionnelle cérébrale et des indices cognitifs dans la maladie d'Alzheimer, en utilisant la méthode dite « des ratios ». Ils ont montré une bonne correspondance entre des profils simples d'altérations cognitives – troubles du langage prédominants contre troubles visuo-spatiaux prédominants – et l'asymétrie métabolique globale, respectivement aux dépens

de l'hémisphère gauche ou de l'hémisphère droit. Ces auteurs ont également mis en évidence une hétérogénéité « antéro-postérieure » fondée sur des données neuropsychologiques et métaboliques.

### Neuro-anatomie fonctionnelle des troubles du langage écrit et de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer

Dans la maladie d'Alzheimer, le métabolisme cérébral reflète, selon l'argumentation développée ci-dessus, les anomalies neurobiologiques responsables des troubles cognitifs. Cette notion a servi de base à des études plus approfondies qui ont recherché les liens entre des déficits cognitifs très fins et le métabolisme de régions cérébrales circonscrites, dans l'objectif d'établir l'anatomie fonctionnelle cérébrale de la maladie d'Alzheimer [14]. Cette approche a été particulièrement valorisée dans notre laboratoire pour analyser les support neuronaux des troubles sélectifs de l'écriture et de la mémoire.

Dans la maladie d'Alzheimer, les troubles du langage écrit sont fréquents et surviennent dès le début de l'affection [15]. Ils prennent initialement la forme d'une agraphie lexicale : le symptôme caractéristique en est la production d'erreurs dites « de régularisation » lors de l'écriture de mots à orthographe irrégulière (femme → *fame*). À l'inverse, les troubles de type phonologique n'apparaissent habituellement qu'avec la progression de la démence : lors de la dictée, le patient éprouve alors des difficultés à écrire des non-mots sur leur seule base phonémique (par exemple : « rinalou »). Certains patients présentent cependant, dès le début de leur affection, des profils de perturbation qui s'écartent de cette dissociation lexicale/phonologique. Dans le but d'identifier les zones cérébrales à l'origine des profils individuels de troubles de l'écriture dans la maladie d'Alzheimer, un protocole d'étude de l'expression écrite comprenant notamment des tâches d'écriture sous dictée de mots irréguliers et de non-mots a été élaboré [16]. Il a permis d'obtenir, dans un groupe de patients atteints de maladie d'Alzheimer débutante, des ratios de performances lexicales/phonologiques en écriture sous dictée. Ces ratios ont été comparés à des ratios métaboliques pour les deux régions potentiellement impliquées, eu égard aux sites lésionnels responsables de tels syndromes chez des patients atteints de lésions focales : le gyrus angularis et le gyrus supramarginalis gauches. Il existait une variabilité interindividuelle importante des ratios neuropsychologiques et métaboliques. Nous avons trouvé une corrélation positive hautement significative entre le ratio neuropsychologique (score lexical/score phonologique) et le ratio métabolique correspondant (gyrus angularis/gyrus supramarginalis de l'hémisphère gauche), indiquant que l'hétérogénéité métabolique entre ces deux régions sous-tend l'hétérogénéité neuropsychologique observée. Ces résultats soulignent l'implication de lésions cérébrales focalisées dans deux régions proches mais distinctes dans la survenue des troubles centraux de l'expression écrite dans la maladie d'Alzheimer. Ils montrent également que la méthode des corrélations

lations cognitivo-métaboliques peut s'avérer un outil puissant et précis pour étudier l'anatomie fonctionnelle des processus cognitifs.

Une approche similaire a été utilisée [14, 17] visant à préciser les fondements neurobiologiques des troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer et reposant sur des conceptions multisystèmes. Par exemple, Desgranges *et al.* [17] ont utilisé le modèle structural de Tulving [18, 19], distinguant cinq systèmes : (1) la mémoire épisodique ; (2) la mémoire à court terme ; (3) la mémoire sémantique ; (4) le système de représentations perceptives (sous-tendant les effets d'amorçage perceptifs : un stimulus perceptif est plus facilement perçu s'il a déjà été traité auparavant) ; (5) la mémoire procédurale (responsable de l'acquisition et de la rétention d'habiletés). Si ces deux études [14, 17] ont rapporté un ensemble de résultats concordants, la deuxième a permis, en raison d'une approche cognitive et d'une imagerie plus sophistiquées, l'obtention de données particulièrement informatives. Dans ce travail [17], portant sur un groupe de patients atteints de maladie d'Alzheimer débutante, les performances à des épreuves permettant d'évaluer ces systèmes mnésiques ont été recueillies, ainsi qu'une mesure du métabolisme cérébral du glucose au repos. Globalement, ces patients présentaient des troubles de la mémoire affectant préférentiellement la mémoire épisodique, la mémoire de travail et la mémoire sémantique, avec une préservation relative du système de représentations perceptives et de la mémoire procédurale. Toutefois, il existait une grande variabilité interindividuelle des performances, avec des profils individuels s'écartant notablement de ce profil « type » [20]. Dans ce groupe de patients, le métabolisme cérébral régional du glucose était, comme attendu, significativement abaissé de façon bilatérale dans le cortex associatif temporo-pariétal, le cortex cingulaire postérieur et, à un moindre degré, dans le cortex préfrontal dorsolatéral, avec ici encore une hétérogénéité importante d'un patient à l'autre. De nombreuses corrélations significatives ont été observées entre les scores obtenus aux épreuves éva-

luant les différents systèmes mnésiques et les valeurs métaboliques régionales, presque exclusivement positives (plus le métabolisme est diminué, plus les scores sont faibles). La distribution topographique de ces corrélats varie selon le test mnésique considéré, indiquant que les troubles reposent fortement sur des ensembles de régions distinctes bien que partiellement superposées. Les résultats les plus importants concernent la mémoire épisodique, la mémoire à court terme et la mémoire sémantique, qui sont les systèmes mnésiques les plus affectés dans la maladie d'Alzheimer. Par exemple, les scores de mémoire épisodique verbale (recueillis avec le test de rappel d'histoire) sont corrélés au métabolisme d'un réseau neuronal incluant – comme on pouvait l'attendre sur la base des données obtenues dans les lésions focales – des structures limbiques (cortex temporal interne et gyrus cingulaire postérieur), avec une nette prédominance hémisphérique gauche (*figure 2A*).

La principale composante de la mémoire de travail, l'administrateur central, a été évaluée à l'aide d'un paradigme de Brown-Peterson (rappel de triplets de mots courts après un délai variant de 3 à 18 secondes occupé par une tâche interférente de comptage à l'endroit). Bien que l'administrateur central soit supposé dépendre du cortex préfrontal chez les sujets normaux, les scores obtenus à cette épreuve n'étaient pas significativement corrélés avec le métabolisme de cette région (*voir* Marié *et al.* [21] pour des résultats différents dans une étude de corrélations clinico-métaboliques dans la maladie de Parkinson). Dans l'étude concernant la maladie d'Alzheimer, les corrélations observées dans le cortex associatif postérieur bilatéral (*figure 3*) pourraient s'interpréter comme si les patients avaient recours à des stratégies cognitives particulières, mettant en jeu par exemple les systèmes satellites de la mémoire de travail, eux-mêmes affectés par la maladie. La corrélation, située dans l'hémisphère gauche, pourrait ainsi refléter l'implication du stock phonologique, du moins pour les délais courts. Par ailleurs, la présentation visuelle des stimulus pourrait avoir entraîné le maintien de cette information sous

une forme visuo-spatiale, d'où les corrélations avec le cortex temporo-pariétal droit. Dans une étude d'activation [22], une interprétation voisine a été proposée pour rendre compte des augmentations du débit sanguin cérébral dans les aires pariétales inférieures, observées uniquement chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer et non chez des sujets témoins au cours d'une tâche de rappel libre de séries de huit mots.

La mémoire procédurale a été évaluée au moyen d'une tâche d'apprentissage perceptivo-moteur (tracer un même labyrinthe lors de sessions répétées). Des corrélations négatives ont été mises en évidence entre les scores obtenus à cette épreuve et le métabolisme du cortex cingulaire postérieur, suggérant que le dysfonctionnement synaptique de cette région cérébrale est associé à une meilleure préservation de la mémoire procédurale. Le gyrus cingulaire est l'une des structures qui sous-tend la mémoire épisodique (il fait partie intégrante du circuit de Papez). Il est reconnu qu'une tâche comme l'apprentissage d'un labyrinthe met en jeu la mémoire procédurale (qu'il est censé mesurer) mais peut susciter également la participation de la mémoire épisodique. Si cette dernière est modérément altérée, cela peut conduire le patient à utiliser des stratégies inefficaces de réalisation de la tâche. En revanche, si la mémoire épisodique est très perturbée, le patient peut alors exploiter quasi exclusivement le système procédural et réaliser la tâche plus efficacement. Bien sûr, une telle hypothèse est à considérer avec prudence et demande à être vérifiée. Toutefois, l'amélioration de performances cognitives, consécutive à des lésions cérébrales, a déjà été observée chez l'homme [23] et des effets facilitateurs de certaines lésions cérébrales ont également été rapportés chez l'animal [24].

### **Corrélations cognitivo-métaboliques dans le vieillissement normal**

Cette méthode qui présente un intérêt neuropsychologique et physiopathologique dans différentes atteintes

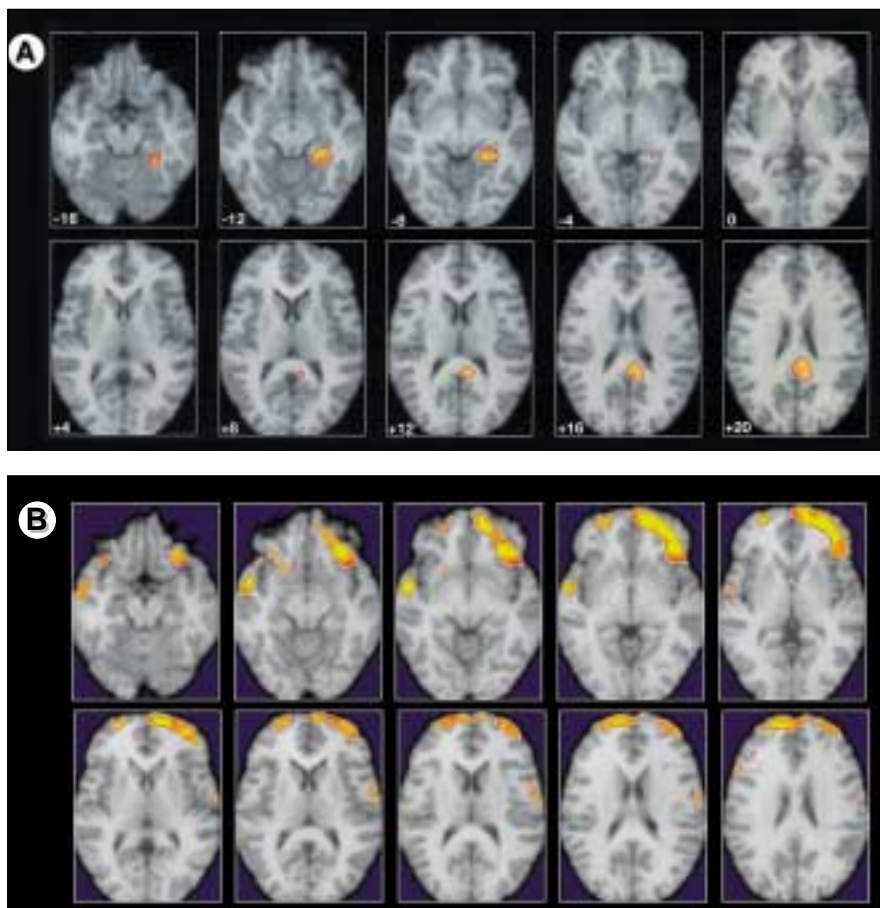


Figure 2. **Corrélations cognitive-métaboliques obtenues avec le test de rappel d'histoire dans (A) la démence légère à modérée de patients atteints de maladie d'Alzheimer (n : 19 sujets) et (B) le vieillissement normal (n : 21 sujets).** Les zones colorées représentent les corrélations positives significatives ( $p < 0,01$ , non corrigé des comparaisons multiples) entre les performances en rappel d'histoire et le métabolisme cérébral régional du glucose (normalisé par le cervelet). Ces corrélations ont été calculées avec le logiciel SPM (statistical parametric mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Londres, Royaume-Uni) et projetées sur les coupes axiales d'une IRM standardisée (de  $-16$  mm à  $+20$  mm par rapport à la ligne bicommissurale). Dans l'étude portant sur la maladie d'Alzheimer, il s'agit de corrélations partielles éliminant les effets de l'âge (voir [17] pour plus de détails), tandis que, dans l'étude portant sur le vieillissement normal, il s'agit de corrélations simples. L'hémisphère droit est à gauche et l'hémisphère gauche est à droite. Cette figure souligne que les structures cérébrales responsables des déficits mnésiques dans la maladie d'Alzheimer et dans le vieillissement normal sont très différentes.

cérébrales est-elle pertinente dans l'étude du vieillissement normal? Récemment, nous avons étudié 21 sujets parfaitement sains, âgés de 21 à 66 ans, sélectionnés sur la base d'un examen médical et neuropsychologique extensif, d'un bilan biologique et d'un examen par imagerie par résonance magnétique [25]. La mémoire épisodique a été évaluée à l'aide d'une épreuve de rappel d'his-

toire comparable à celle utilisée dans notre population de patients atteints de maladie d'Alzheimer. Les performances de mémoire épisodique diminuent avec l'âge, de même que la consommation cérébrale de glucose dans plusieurs régions cérébrales, en particulier dans le cortex associatif temporo-pariétal, orbito-frontal et cingulaire antérieur, le tout de façon bilatérale [5]. Des corrélations signi-

ficatives positives ont été observées entre les scores au rappel d'histoire et les valeurs métaboliques du cortex préfrontal bilatéral (figure 2B). Ces corrélations, à première vue surprenantes, sont néanmoins compatibles avec le rôle de ces régions dans les troubles de la mémoire épisodique liés à l'âge. Ainsi, dans le vieillissement normal, les troubles de la mémoire concerneraient essentiellement les stratégies de codage et de récupération de l'information, vraisemblablement sous la dépendance du cortex préfrontal [26]. Par ailleurs, le rôle du cortex frontal dans la mémoire a été spécifié dans le cadre du modèle HERA (*hemispheric encoding/retrieval asymmetry*) développé à partir des études d'activation en tomographie par émission de positons chez le sujet sain [27-30]. Ce modèle postule un rôle différentiel des deux régions préfrontales. Le cortex préfrontal droit jouerait un rôle préférentiel dans le rappel des informations épisodiques, et son homologue gauche, un rôle préférentiel dans le codage en mémoire épisodique et dans le rappel des informations sémantiques, que le matériel soit verbal ou visuel. Des modifications des profils d'activation au niveau du cortex préfrontal ont d'ailleurs été observées au cours du vieillissement normal, tant lors du codage [31] que du rappel [32]. Ces études suggèrent que l'asymétrie du modèle HERA tend à s'atténuer avec l'âge et que des aires supplémentaires seraient recrutées afin de compenser ces altérations neurophysiologiques [33]. Il existe ainsi une bonne complémentarité entre les études de corrélations cognitive-métaboliques et les études d'activations dans le vieillissement normal.

La comparaison de nos résultats obtenus dans les deux populations –avec l'épreuve de rappel d'histoire– montre que les structures responsables du déclin des performances de mémoire épisodique seraient au moins partiellement distinctes. Dans le vieillissement normal, la principale structure impliquée serait le cortex préfrontal et, dans la maladie d'Alzheimer, il s'agirait plutôt des structures limbiques, en accord avec la nature des troubles préférentiels, qui concernent respectivement les stratégies de mémorisation et le codage

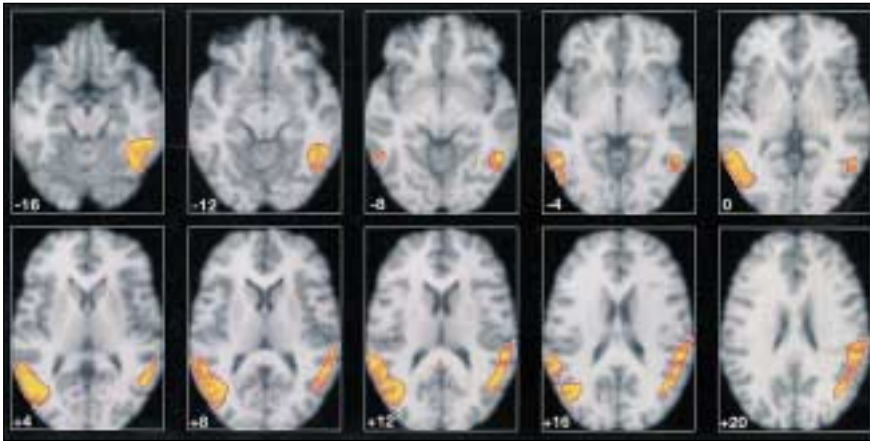


Figure 3. **Corrélations cognitivo-métaboliques obtenues avec le paradigme de Brown-Peterson à l'aide de la méthode SPM, dans le même groupe de patients atteints de démence de type Alzheimer étudiés dans la figure 2A (voir légende de la figure 2a et [17] pour plus de détails).**

proprement dit. De plus, cela suggère que la maladie d'Alzheimer ne serait pas, au plan de ses cibles cérébrales, une simple accélération du vieillissement normal.

### Conclusions et perspectives

Nous avons insisté dans cet article sur les intérêts de l'approche des corrélations cognitivo-métaboliques, qui permet une étude comparative des substrats neurobiologiques des modifications cognitives observées dans différentes affections neurodégénératives et dans le vieillissement normal. Ces études ouvrent un champ de recherche nouveau qui devrait avoir plusieurs prolongements. Tout d'abord, d'autres domaines cognitifs que le langage et la mémoire peuvent être explorés, comme par exemple les troubles des fonctions exécutives dans la maladie de Parkinson [21]. Ensuite, des études longitudinales ou transversales portant sur des patients atteints de syndrome démentiel de sévérité différente permettront de mieux comprendre la dynamique des altérations neurobiologiques (et les phénomènes de réorganisation qui les accompagnent) à l'origine de l'aggravation des troubles cognitifs. Cette méthode pourrait être utilisée de façon pertinente dans des protocoles thérapeutiques pour mieux évaluer l'action de nouvelles molécules. Enfin, d'autres maladies peuvent être mieux com-

prises grâce à la mise en relation de données cognitives et métaboliques, comme les syndromes amnésiques permanents [34] ou transitoires [35, 36]. Au-delà de ses intérêts pour la recherche clinique, cette méthode des corrélations cognitivo-métaboliques constitue une nouvelle source d'inférences en neuropsychologie permettant de mieux connaître les structures cérébrales sous-tendant différentes opérations cognitives. Elle est en cela tout à fait complémentaire de la méthode des activations cognitives chez le sujet sain. D'une part, elle autorise l'utilisation de scores cognitifs obtenus avec des protocoles longs et composites, totalement inadaptés au cadre strict imposé par les paradigmes d'activation. D'autre part, la signification intrinsèque des cartes de corrélations obtenues est différente de celle des cartes d'activation. Schématiquement, ces dernières refléteraient les régions impliquées dans la réalisation de diverses opérations cognitives alors que, en présence d'un déficit, les premières préciseraient davantage les réseaux neuronaux nécessaires pour une tâche donnée. Néanmoins, une difficulté d'interprétation de ces études, y compris des corrélations cognitivo-métaboliques, tient aux phénomènes de réorganisation neuronale et de stratégies compensatoires qui se mettent en place chez un patient atteint de lésions cérébrales (ce qui constitue, d'ailleurs, une caractéristique inhérente de la

neuropsychologie tout entière). Des études futures, réalisées chez des groupes de patients à différents stades d'évolution devraient permettre de mieux identifier, d'une part, les sites de dysfonctionnements cérébraux responsables de troubles cognitifs sélectifs et, d'autre part, les mécanismes compensatoires et de réorganisation après lésion qui demeurent largement inconnus. D'ores et déjà, le fait que les corrélations cognitivo-métaboliques concernent des sites cérébraux différents selon les systèmes et/ou les processus cognitifs testés atteste de la validité de la méthode, même s'il reste encore à mieux tenir compte des intercorrélations métaboliques régionales [37]. Enfin, des études d'activation chez des patients uniques, combinées à des mesures du métabolisme au repos, devraient permettre de visualiser les substrats neuronaux des déficits cognitifs et de mieux comprendre les stratégies compensatoires individuelles, ce qui pourrait, à terme, modifier les prises en charge de ces patients ■

### Remerciements

Les auteurs remercient les membres des services de neurologie du CHU de Caen, du Centre Cyceon et de l'Inserm U. 320 qui ont contribué à la réalisation des travaux mentionnés dans cet article.

### RÉFÉRENCES

1. Isingrini M, Fontaine R. Vieillesse normale et maladie d'Alzheimer. *Psychol Fr* 1997; 42: 301-404.
2. Magistretti PJ, Pellerin L. The contribution of astrocytes to the 18F-2-deoxyglucose signal in PET activation studies. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 445-52.
3. Kennedy AM, Frackowiak RSJ, Newman SK, *et al.* Deficits in cerebral glucose metabolism demonstrated by positron emission tomography in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1995; 186: 17-20.
4. Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, *et al.* The metabolic topography of normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 385-98.

## RÉFÉRENCES

5. Petit-Taboué MC, Landeau B, Desson JF, Desgranges B, Baron JC. Effects of healthy aging on the regional cerebral metabolic rate of glucose assessed with statistical parametric mapping. *NeuroImage* 1998; 7: 176-84.
6. Baron JC. Cortical functional impairment in dementia of the Alzheimer Type: studies with positron emission tomography. In: Rapoport SR, et al., eds. *Imaging, cerebral topography and Alzheimer's disease*. Berlin: Springer Verlag, 1990: 129-37.
7. Eustache F, Desgranges B, Baron JC. L'hétérogénéité des troubles cognitifs et des altérations métaboliques cérébrales dans les états démentiels: une nouvelle source d'inférences en neuropsychologie. *Rev Neuropsychol* 1995; 5: 201-23.
8. Foster NL. PET imaging. In: Terry RD, Katzman R, Bick KL, eds. *Alzheimer disease*. New York: Raven Press, 1994: 87-103.
9. Eustache F, Desgranges B, Baron JC. Neuroanatomie fonctionnelle dans la maladie d'Alzheimer: études en tomographie par émission de positons. *Ann Gerontol* 1997; 4: 15-28.
10. Friston KJ, Frackowiak RSJ. Cerebral function in aging and Alzheimer's disease: the role of PET. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 42: 355-65.
11. Haxby JV, Grady CL, Duara R, Schlageter NL, Berg G, Rapoport SI. Neocortical metabolic abnormalities precede non memory cognitive defects in early Alzheimer's-type dementia. *Arch Neurol* 1986; 43: 882-5.
12. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 85-94.
13. Haxby JV, Duara R, Grady CL, Cutler NR, Rapoport SI. Relations between neuropsychological and cerebral metabolic asymmetries in early Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5: 193-200.
14. Perani D, Bressi S, Cappa SF, et al. Evidence of multiple memory systems in the human brain. A [<sup>18</sup>F]FDG PET metabolic study. *Brain* 1993; 116: 903-19.
15. Eustache F, Lambert J. Modèles neuro-cognitifs de l'écriture et maladie d'Alzheimer: éclairages mutuels. *Rev Neurol* 1996; 152: 658-68.
16. Penniello MJ, Lambert J, Eustache F, et al. A PET study of the functional neuroanatomy of writing impairment in Alzheimer's disease. The role of the left supramarginal and left angular gyri. *Brain* 1995; 118: 697-706.
17. Desgranges B, Baron JC, De La Sayette V, et al. The neural substrates of memory systems in Alzheimer's disease: a PET study of resting brain glucose utilization. *Brain* 1998; 121: 611-31.
18. Tulving E. Organization of memory: *Quo vadis?* In: Gazzaniga MS, ed. *The cognitive neurosciences*. Cambridge, MA: The MIT Press, 1995: 839-47.
19. Eustache F. Contribution de l'étude de la pathologie humaine aux théories structurales de la mémoire. In: Eustache F, Lechevalier B, Viader F, eds. *La Mémoire: neuropsychologie clinique et modèles cognitifs*. Bruxelles: De Boeck, 1996: 117-43.
20. Desgranges B, Eustache F, Rioux P, de la Sayette V, Lechevalier B. Memory disorders in Alzheimer's disease and the organization of human memory. *Cortex* 1996; 32: 387-412.
21. Marié RM, Rioux P, Eustache F, Travère JM, Lechevalier B, Baron JC. Clues about the functional neuroanatomy of verbal working memory: a study of resting brain glucose metabolism in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 1995; 2: 83-94.
22. Becker JT, Mintun MA, Aleva K, Wiseman MB, Nichols T, DeKosky ST. Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46: 692-700.
23. Kapur N. Paradoxical functional facilitation in brain-behavior research. A critical review. *Brain* 1996; 119: 1775-90.
24. Jaffard R, Meunier M. Role of the hippocampal formation in learning and memory. *Hippocampus* 1993; 3: 203-18.
25. Desgranges B, Baron JC, Petit-Taboué MC, Landeau B, Eustache F. Neuroanatomie fonctionnelle des troubles de la mémoire épisodique dans le vieillissement normal et dans la maladie d'Alzheimer: études en tomographie par émission de positons. In: Gely-Nargeot MC, et al., eds. *Actualités sur la maladie d'Alzheimer*. Marseille: Solal, 1998: 531-6.
26. Moscovitch M. Memory and working-with-memory: a component process model based on modules and central systems. *J Cogn Neurosci* 1992; 4: 257-67.
27. Tulving E, Kapur S, Craik FIM, Moscovitch M, Houle S. Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 2016-20.
28. Shallice T, Fletcher P, Frith CD, Grasby P, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature* 1994; 368: 633-5.
29. Desgranges B. Théories structurales de la mémoire: Données de la tomographie par émission de positons. In: Eustache F, Lechevalier B, Viader F, eds. *La Mémoire: neuropsychologie clinique et modèles cognitifs*. De Boeck: Bruxelles, 1996: 145-74.
30. Desgranges B, Baron JC, Eustache F. The functional neuroanatomy of episodic memory: the role of the frontal lobes, the hippocampal formation and other areas. *NeuroImage* 1998; 8: 198-213.
31. Grady CL, McIntosh AR, Horwitz B, et al. Age-related reductions in human recognition memory due to impaired encoding. *Science* 1995; 269: 218-21.
32. Schacter DL, Alpert NM, Savage CR, Rauch SL, Albert MS. Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 321-5.
33. Cabeza R, Grady CL, Nyberg L, et al. Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 1997; 17: 391-400.
34. Della Sala S, Venneri A, Spinnler H. Persistent global amnesia following right thalamic stroke: an 11-year longitudinal study. *Neuropsychology* 1997; 11: 90-103.
35. Baron JC, Petit-Taboué MC, Le Doze F, Desgranges B, Ravenel N, Marchal G. Right frontal cortex hypometabolism in transient global amnesia. A PET study. *Brain* 1994; 117: 545-52.
36. Eustache F, Desgranges B, Petit-Taboué MC, et al. Transient global amnesia: implicit/explicit memory dissociation and PET assessment of brain perfusion and oxygen metabolism in the acute stage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 357-67.
37. Horwitz B, Grady CL, Schlageter NL, Duara R, Rapoport SI. Intercorrelations of regional cerebral glucose metabolic rates in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1987; 407: 294-306.

## TIRÉS À PART

F. Eustache.

## Summary

### The neural substrates of cognitive impairment in Alzheimer's disease and normal aging: positron emission tomography studies

Both neurodegenerative diseases and, to a lesser extent, normal aging, have characteristic profiles of cognitive decline, with however marked intersubject differences. Although these cognitive alterations are presently getting better defined thanks to extensive neuropsychological investigations, little is known about the brain structures whose neuronal damage underlies them, because of the lack of structural lesion easily detectable *in vivo*. Thanks to the measurement of resting cerebral metabolic rate of glucose (CMR-Glc), positron emission tomography permits to assess quantitatively the local baseline synaptic function, which reflects both the density and the functional activity of the synapses. Earlier studies have shown this variable to be sensitive to both Alzheimer's disease and normal aging. Capitalizing on the variance that exists in both cognitive

performances and CMR-Glc across aging and in Alzheimer's disease, it becomes possible to correlate this quantitative variable with performances in cognitive tasks, and significant correlations will reveal the structures that underlie the particular neuropsychological alteration. This novel approach opens the way to a «functional neuropsychology» in subjects whose brain damage is inapparent with standard structural imaging. We report two studies in Alzheimer's disease that validate this approach, one in the domain of writing impairment, and the other in memory. Regarding the latter, we place emphasis on story recall, a task probing verbal episodic memory. Significant correlations between performances in this task and CMR-Glc in a group of patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease were located in medial temporal cortex and cingulate gyrus,

with clear-cut left-sided predominance. At variance with these relatively expected findings in Alzheimer's disease, the performances in this task across a sample of healthy subjects of variable age (which constitutes a substantial source of variance in both memory performance and CMR-Glc) were significantly correlated to the prefrontal cortex bilaterally. These findings would be consistent with the impairment of different processes, namely the episodic memory proper due to limbic system alterations in the Alzheimer's disease, and the use of this system in normal aging, as a result of prefrontal cortex dysfunction. Over and above its applications in neurological research, our approach also constitutes a new source of inferences in neuropsychology to better understand the functional organization of the normal brain.