

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

ASSOCIATIONS DE LA VOLUMÉTRIE DES SOUS-CHAMPS HIPPOCAMPIQUES AVEC LA NEUROPATHOLOGIE  
D'ALZHEIMER ET LES PERFORMANCES MNÉSIQUES DANS LE VIEILLISSEMENT NORMAL

THÈSE

PRÉSENTÉE

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR

ÉTIENNE AUMONT

AVRIL 2025

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.12-2023). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

## REMERCIEMENTS

Cette thèse représente l'aboutissement de plusieurs années de travail acharné, d'apprentissages et de découvertes. Ce voyage n'aurait pas été le même sans le soutien et les contributions de nombreuses personnes que je tiens à remercier sincèrement.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma gratitude à Marc-André Bédard, de m'avoir accueilli dans son équipe de recherche il y a six ans déjà. Son encadrement et son soutien scientifique, les occasions d'enseignement et les collaborations de recherche qu'il m'a offertes ont été des pierres angulaires de mon parcours doctoral.

Un merci spécial à Pedro Rosa-Neto pour son soutien crucial à un moment décisif de mon doctorat. Son engagement envers le succès de ses étudiants et son enthousiasme, même dans les moments difficiles, ont été essentiels pour moi.

Je tiens également à remercier Nicole Leclerc de m'avoir ouvert les portes de son laboratoire de recherche fondamentale. Ses encouragements à explorer de nouveaux horizons, même sans expérience préalable en manipulation expérimentale, ont enrichi ma formation scientifique.

Je souhaite remercier mes collègues des laboratoires Bédard et Rosa-Neto. Leur esprit de collaboration, l'échange scientifique constant et l'entraide ont contribué à enrichir mon expérience de recherche et mon développement professionnel.

Mes ami.e.s Alexandra, Lucie, Paul, Matthieu, Anne-Philippe, Samuel et Jean-Cyprien ont été un soutien constant tout au long de cette aventure. Leur présence et leurs encouragements ont été un réconfort dans les moments de doute.

Enfin, un merci tout particulier à Maria, ma fiancée, pour son soutien indéfectible, sa patience et sa compréhension tout au long de ce parcours exigeant. Son amour a été une source de force et d'inspiration quotidienne.

À tous, je vous suis profondément reconnaissant pour votre soutien, vos lumières et votre amitié. Merci.

## TABLE DES MATIÈRES

|                                                                                   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------|
| REMERCIEMENTS .....                                                               | ii   |
| LISTE DES FIGURES.....                                                            | v    |
| LISTE DES TABLEAUX .....                                                          | vii  |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES.....                          | viii |
| RÉSUMÉ .....                                                                      | xi   |
| ABSTRACT .....                                                                    | xiii |
| INTRODUCTION .....                                                                | 1    |
| CHAPITRE 1 Revue de littérature.....                                              | 3    |
| 1.1 Le lobe temporal médian et la mémoire .....                                   | 3    |
| 1.1.1 Modélisation basée sur la neuropsychologie .....                            | 4    |
| 1.1.1.1 Latéralisation des fonctions mnésiques .....                              | 5    |
| 1.1.2 Modélisation basée sur un traitement neuronal hiérarchique .....            | 6    |
| 1.1.3 Modélisation basée sur les sous-champs hippocampiques.....                  | 7    |
| 1.1.3.1 Définition des sous-champs hippocampiques .....                           | 7    |
| 1.1.3.2 Sous-champs hippocampiques et fonction mnésique.....                      | 9    |
| 1.1.4 Intégration des trois modèles mnésiques.....                                | 11   |
| 1.1.5 Autres connexions hippocampiques.....                                       | 12   |
| 1.2 Vieillesse normale, hippocampe et cognition .....                             | 13   |
| 1.3 La maladie d'Alzheimer.....                                                   | 14   |
| 1.3.1 Diagnostic de la MA .....                                                   | 15   |
| 1.3.2 Facteurs de risque et de protection de la MA et de la démence .....         | 16   |
| 1.3.3 Imagerie cérébrale de l'amyloïde $\beta$ .....                              | 17   |
| 1.3.4 Imagerie cérébrale des ENF .....                                            | 19   |
| 1.3.5 Imagerie cérébrale de la dégénérescence .....                               | 20   |
| 1.3.6 Relation entre les fonctions mnésiques et la neuropathologie de la MA ..... | 21   |
| CHAPITRE 2 Problématique, objectifs et hypothèses .....                           | 24   |
| 2.1 Problématique.....                                                            | 24   |
| 2.2 Objectifs .....                                                               | 26   |
| 2.3 Hypothèses.....                                                               | 26   |
| CHAPITRE 3 Méthodes .....                                                         | 28   |
| 3.1 Tests mnésiques.....                                                          | 28   |
| 3.2 Imagerie par résonance magnétique .....                                       | 29   |



|                                                                                                                                  |                                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2.1                                                                                                                            | La segmentation des scHPC à partir de l'IRM .....                                                                        | 29  |
| 3.3                                                                                                                              | La définition des scHPC retenue .....                                                                                    | 29  |
| 3.3.1                                                                                                                            | La définition des scHPC retenue .....                                                                                    | 30  |
| 3.4                                                                                                                              | Données TEP .....                                                                                                        | 31  |
| CHAPITRE 4 Article 1 : Hippocampal subfield associations with memory depend on stimulus modality and retrieval mode .....        |                                                                                                                          | 32  |
| 4.1                                                                                                                              | Résumé.....                                                                                                              | 33  |
| 4.2                                                                                                                              | Résumé graphique .....                                                                                                   | 34  |
| 4.3                                                                                                                              | Introduction .....                                                                                                       | 35  |
| 4.4                                                                                                                              | Materials and methods .....                                                                                              | 36  |
| 4.5                                                                                                                              | Results .....                                                                                                            | 43  |
| 4.6                                                                                                                              | Discussion.....                                                                                                          | 50  |
| CHAPITRE 5 Article 2 : Hippocampal atrophy over two years in relation with tau, amyloid- $\beta$ and memory in older adults..... |                                                                                                                          | 60  |
| 5.1                                                                                                                              | Résumé.....                                                                                                              | 61  |
| 5.2                                                                                                                              | Introduction .....                                                                                                       | 62  |
| 5.3                                                                                                                              | Methods .....                                                                                                            | 63  |
| 5.4                                                                                                                              | Results .....                                                                                                            | 70  |
| 5.5                                                                                                                              | Discussion.....                                                                                                          | 81  |
| CHAPITRE 6 Discussion générale et conclusion.....                                                                                |                                                                                                                          | 87  |
| 6.1                                                                                                                              | Récapitulatif des résultats.....                                                                                         | 87  |
| 6.2                                                                                                                              | Implications théoriques et pratiques des résultats .....                                                                 | 88  |
| 6.2.1                                                                                                                            | Associations non spécifiques entre scHPC et marqueurs neuropathologiques .....                                           | 88  |
| 6.2.2                                                                                                                            | Dynamiques d'interactions différentes des stigmates neuropathologiques dans l'hippocampe et dans le cortex cérébral..... | 90  |
| 6.2.3                                                                                                                            | Contextualisation des souvenirs familiers avec CA1 et les SRLM .....                                                     | 93  |
| 6.2.4                                                                                                                            | Récupération des représentations avec le GD et CA2/CA3 .....                                                             | 94  |
| 6.2.5                                                                                                                            | Latéralisation imparfaite des tests mnésiques .....                                                                      | 96  |
| 6.3                                                                                                                              | Limites et études futures .....                                                                                          | 96  |
| CONCLUSION .....                                                                                                                 |                                                                                                                          | 101 |
| ANNEXE A Matériel supplémentaire de l'article 1 .....                                                                            |                                                                                                                          | 102 |
| ANNEXE B Matériel supplémentaire de l'article 2 .....                                                                            |                                                                                                                          | 106 |
| BIBLIOGRAPHIE.....                                                                                                               |                                                                                                                          | 112 |

## LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1.1 Perspective superficielle de l'hippocampe, superposée sur la face ventrale de l'encéphale : 1) tête, 2) corps et 3) queue. ....                                                                               | 3  |
| Figure 1.2 : Illustration du modèle de traitement neuronal hiérarchique. ....                                                                                                                                            | 7  |
| Figure 1.3 : Sous-champs hippocampiques dans une coupe du corps d'un hippocampe humain. ....                                                                                                                             | 8  |
| Figure 1.4 : Exemples de stimuli contenus dans l'AFLT. ....                                                                                                                                                              | 23 |
| Figure 4.1 : Résumé graphique. ....                                                                                                                                                                                      | 34 |
| Figure 4.2: An example of hippocampal segmentation resulting from the MAgET-Brain algorithm over a T2-weighted MRI from a TRIAD subject. ....                                                                            | 38 |
| Figure 4.3: Braak stage II region (green) over the ADNI template image (greyscale). ....                                                                                                                                 | 40 |
| Figure 4.4: Representation of semi-partial regressions between hippocampal subfield volumes and delayed verbal free recall performance (RAVLT7). ....                                                                    | 45 |
| Figure 4.5: Representation of semi-partial regressions between hippocampal subfield volumes and delayed verbal recognition (RAVLT-R) discrimination index ( $d'$ ). ....                                                 | 46 |
| Figure 4.6: Representation of semi-partial regressions between hippocampal subfield volumes and delayed visual free recall performance (AFLT7). ....                                                                     | 47 |
| Figure 4.7: Representation of semi-partial regressions between hippocampal subfield volumes and delayed visual recognition (AFLT-R) discrimination index for series A ( $d'$ ). ....                                     | 48 |
| Figure 4.8: Representation of semi-partial regressions between hippocampal subfield volumes and delayed visual recognition (AFLT-R) discrimination index for series B ( $d'$ ). ....                                     | 49 |
| Figure 4.9: Hippocampal subfield volumes for amyloid-positive (A+) and amyloid-negative (A-) participants. ....                                                                                                          | 51 |
| Figure 4.10: Hippocampal subfield volumes for tau-positive (T+) and tau-negative (T-) participants. ....                                                                                                                 | 52 |
| Figure 4.11: Hippocampal subfield volumes for amyloid and tau negative (A-T-), Amyloid positive and tau negative (A+T-), amyloid negative and tau positive (A-T+) and amyloid and tau positive (A+T+) participants. .... | 53 |
| Figure 5.1 : An example of a hippocampal subfield segmentation overlayed on the T2-weighted MRI on coronal slices in the head and body of the hippocampus. ....                                                          | 66 |
| Figure 5.2: Braak stage regions overlayed on the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) template space T1-weighted MRI. ....                                                                                 | 68 |

|                                                                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 5.3 Participant inclusion flow chart.....                                                                                                                                                  | 70 |
| Figure 5.4: Representation of partial regressions between the baseline global amyloid-PET standardized uptake value ratio (SUVR) and the baseline tau-PET SUVR within each Braak stages. ....     | 73 |
| Figure 5.5: Representation of partial regressions between the baseline global amyloid-PET standardized uptake value ratio (SUVR) and the tau-PET rate of change within each Braak stages.....     | 74 |
| Figure 5.6: Representation of partial regressions between the global amyloid-PET rate of change and the tau-PET rate of change within each Braak stages. ....                                     | 75 |
| Figure 5.7: Standardized- $\beta$ heatmap for semi-partial regressions.....                                                                                                                       | 77 |
| Figure 5.8 : Representation of semi-partial regressions between the hippocampal subfield volume or volume rate of change and the Braak II tau-PET SUVR or SUVR rate of change. ....               | 78 |
| Figure 5.9 : Representation of semi-partial regressions between the hippocampal subfield volume rate of change and the Braak II tau-PET SUVR rate of change within amyloid status subgroups. .... | 79 |
| Figure 5.10: Mediation analysis results.....                                                                                                                                                      | 81 |

## LISTE DES TABLEAUX

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| Table 4.1: Demographic and cognition table .....        | 43 |
| Table 5.1: <b>Demographic and biomarker table.</b> .... | 71 |

## LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

### Français

|               |                                                                                                                    |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ABC           | Critères Amyloïde $\beta$ /stades de Braak/stades CERAD de définition <i>post-mortem</i> de l'Alzheimer            |
| ADNI          | Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative                                                                        |
| AFLT          | Aggie Figure Learning test - Test d'apprentissage de figure Aggie                                                  |
| APOE          | Gène de l'apolipoprotéine E, dont les allèles humaines fréquentes sont $\epsilon 2$ , $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$ |
| AT(N)(C)      | Critères amyloïde $\beta$ /tau/neurodégénérescence/cognition pour définir l'Alzheimer <i>in vivo</i>               |
| $\beta_{STD}$ | Beta standardisé                                                                                                   |
| CA            | Corne d'Amon                                                                                                       |
| ENF           | Enchevêtrements neurofibrillaires                                                                                  |
| GD            | Gyrus denté                                                                                                        |
| IRM           | Imagerie à résonance magnétique                                                                                    |
| LATE          | Encéphalopathie limbique à TDP-43 liée à l'âge                                                                     |
| LTM           | Lobe temporal médian                                                                                               |
| MA            | Maladie d'Alzheimer                                                                                                |
| MAGeT         | Algorithme Multiple Automatically Generated Templates                                                              |
| NIA-AA        | National Institute of Aging and Alzheimer's Association workgroup                                                  |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| PART   | Tauopathie primaire liée à l'âge                                |
| PPA    | Protéine précurseure de l'amyloïde                              |
| RAVLT  | 15 mots de Rey - Rey auditory verbal learning test              |
| schHPC | Sous-champs hippocampiques                                      |
| SUVR   | Rapports standardisés de valeurs de captation du traceur en TEP |
| SV2A   | Protéine 2A de la vésicule synaptique                           |
| TDP-43 | Protéine TAR liant l'ADN de 43 kilodaltons                      |
| TEP    | Tomographie par émission de positrons                           |

### **Anglais**

|               |                                                      |
|---------------|------------------------------------------------------|
| A±            | Positive or negative amyloid- $\beta$ status         |
| AD            | Alzheimer's Disease                                  |
| ADNI          | Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative          |
| AFLT          | Aggie figure learning test                           |
| $\beta_{STD}$ | Standardized beta                                    |
| CA            | Cornu ammonis                                        |
| DG            | Dentate gyrus and hilus                              |
| FDR           | False discovery rate                                 |
| HPCsf         | Hippocampal subfields                                |
| MAGeT         | Multiple Automatically Generated Templates algorithm |

|          |                                                          |
|----------|----------------------------------------------------------|
| MCI      | Mild cognitive impairment                                |
| MMSE     | Mini Mental State Examination                            |
| MoCA     | Montreal Cognitive Assessment                            |
| MTL      | Medial temporal lobe                                     |
| NFT      | Neurofibrillary tangles                                  |
| NIA-AA   | National Institute on Aging—Alzheimer’s Association      |
| PET      | Positron emission tomography                             |
| RAVLT    | Rey auditory verbal learning test                        |
| RAVLT-DR | Rey Auditory Verbal Learning Test – delayed recall trial |
| SMD      | Standardised mean differences                            |
| SRLM     | Strata radiatum, lacunosum and moleculare                |
| SUVR     | Standardized Uptake Value Ratio                          |
| T±       | positive or negative tau status                          |
| T1w      | T1-weighted MRI                                          |
| T2w      | T2-weighted MRI                                          |
| TIV      | Total intracranial volume                                |
| TRIAD    | Translational Biomarkers in Aging and Dementia           |

## RÉSUMÉ

L'hippocampe, situé dans le lobe temporal médian (LTM), est crucial pour la mémoire. La variabilité des performances mnésiques a souvent été liée à sa morphologie et à son atrophie progressive avec l'âge, un processus accentué dans la maladie d'Alzheimer (MA). Cette dernière se caractérise par des plaques d'amyloïde  $\beta$  et des enchevêtrements neurofibrillaires (ENF), initialement formés dans le LTM, entraînant son atrophie et le déclin mnésique. L'atrophie du sous-champ CA1 de l'hippocampe est associée à la MA, tandis que celle du gyrus denté (GD) est liée au vieillissement normal. Ces régions ont des fonctions distinctes, ce qui explique les trajectoires d'atrophie parallèles, mais distinctes, dans le vieillissement normal et la MA, toutes deux affectant la mémoire. La volumétrie des sous-champs hippocampiques (schPC) pourrait être un biomarqueur de la neurodégénérescence, reliant l'atrophie normale et pathologique aux ENF et au déclin mnésique. Cette thèse examine les relations entre la mémoire, les volumes des schPC et l'accumulation d'ENF et de plaques d'amyloïde  $\beta$  à travers deux études aux devis expérimentaux différents: l'un transversal et l'autre longitudinal. La première étude explore les associations entre la mémoire et les volumes des schPC. La seconde examine les variations sur une période de deux ans entre les schPC, les marqueurs neuropathologiques de la MA et la mémoire.

L'ensemble de cette thèse porte sur une base de données constituée de 173 participants âgés de 55 à 85 ans, avec ou sans trouble cognitif. Les données d'imagerie des ENF et des plaques d'amyloïde  $\beta$  ont été obtenues à l'aide des traceurs TEP [ $^{18}\text{F}$ ]MK6340 et [ $^{18}\text{F}$ ]AZD4694. Celles sur les volumes des sous-champs hippocampiques (schPC) ont été obtenues à partir d'IRM T2. Les schPC ont été segmentés pour inclure les suivants : 1) GD ; 2) CA2 et CA3 (CA2/CA3) ; 3) CA1 ; 4) strates radiatum, lacunosum et moleculare (SRLM) ; et 5) subiculum. La mémoire a été évaluée par des tâches verbales de reconnaissance et de rappel libre différées, ainsi que par des tâches visuelles de reconnaissance et de de rappel libre différées.

Les résultats de la première étude montrent des liens entre le rappel libre, qu'il soit visuel ou verbal, et les volumes du GD et de CA2/CA3. Ceci est compatible avec l'état actuel de la littérature qui montre que le GD permettrait d'avoir des souvenirs plus distincts et mieux structurés, alors que CA2/CA3 favoriserait le rappel complet d'un souvenir à partir d'une de ses composantes. Nos résultats montrent aussi l'existence de liens entre la mémoire verbale et les volumes des régions CA1 et SRLM, lors du rappel par reconnaissance tout autant qu'en rappel libre. La mémoire verbale implique toujours un contexte et la littérature animale montre que CA1 joue un rôle crucial dans le rappel du contexte associé aux souvenirs, ce qui concorde bien avec nos résultats. Les couches profondes de CA1 constituent la grande majorité de SRLM, ce qui pourrait expliquer pourquoi elles étaient fonctionnellement associées ici. Ainsi, dans cette première étude, nous avons lié certains schPC à des processus mnésiques jusqu'alors décrits chez l'animal, et pouvant rendre compte chez l'humain des performances mnésiques liées à l'âge.

Les résultats de la seconde étude montrent que l'augmentation sur deux ans des plaques d'amyloïde  $\beta$  a une faible valeur prédictive d'atrophie des schPC et des performances mnésiques. En revanche, l'augmentation des ENF dans l'hippocampe et dans le cortex entorhinal était significativement associée à la performance mnésique et à l'atrophie de CA1, un schPC connu pour être touché dans la MA. Pourtant, une analyse de médiation révèle que ce n'est pas l'atrophie de CA1 qui peut expliquer la liaison entre l'accumulation d'ENF et le déclin mnésique. Une explication pourrait être une réduction de l'apport des schPC au déclin de la mémoire alors que l'atteinte neuropathologique affecte un territoire cérébral de plus en plus large, comme trouvé dans les conditions de TCL ou de MA légère.



Mots clés : hippocampe, sous-champs hippocampiques, tau, amyloïde  $\beta$ , maladie d'Alzheimer, analyses longitudinales

## ABSTRACT

The hippocampus, located in the medial temporal lobe (MTL), is crucial for memory. Variability in memory performance is linked to its morphology and progressive atrophy with age, a process accentuated in Alzheimer's disease (AD). The latter is characterized by amyloid- $\beta$  plaques and neurofibrillary tangles (NFT), initially formed in the MTL, leading to its atrophy and memory decline. Atrophy of the CA1 subfield of the hippocampus is associated with AD, while that of the dentate gyrus (DG) is linked to normal aging. These regions have distinct functions, explaining the parallel but distinct trajectories of atrophy in normal aging and AD, both affecting memory. Hippocampal subfield (HPCsf) volumetry could be a biomarker of neurodegeneration, linking normal and pathological atrophy to NFT and memory decline. This thesis examines the relationships between memory, HPCsf volumes and the accumulation of NFT and amyloid- $\beta$  plaques through two studies: a cross-sectional study and a longitudinal study. The first study explores associations between memory and HPCsf volumes. The second examines the links between HPCsf, neuropathological markers of AD and memory.

This thesis covers a database consisting of 173 participants aged 55 to 85, with or without cognitive impairment. Imaging data on NFT and  $\beta$ -amyloid plaques were obtained using PET tracers [ $^{18}\text{F}$ ]MK6340 and [ $^{18}\text{F}$ ]AZD4694. Those on hippocampal subfield volumes (schHPC) were obtained from T2 MRI. The HPCsf were segmented to include the following: 1) GD; 2) CA2 and CA3 (CA2/CA3); 3) CA1; 4) strata radiatum, lacunosum et moleculare (SRLM); and 5) subiculum. Memory was assessed by verbal tasks involving free recall and delayed recognition, as well as by visual free recall and delayed recognition tasks.

The results of the first study show links between free recall, whether visual or verbal, and DG and CA2/CA3 volumes. This is compatible with the current state of the literature, which shows that GD would enable more distinct and better-structured memories, while CA2/CA3 would promote complete recall of a memory from one of its components. Our results also show links between verbal memory and the volumes of CA1 and SRLM regions, in recognition recall as much as in free recall. Verbal memory always involves a context, and the animal literature shows that CA1 plays a crucial role in the recall of the context associated with memories, which agrees well with our results. The deep layers of CA1 make up the vast majority of SRLM, which may explain why they were found here functionally associated. Thus, in this first study, we have linked certain schHPCs to certain memory processes hitherto described in animals, and which may account for age-related memory performance in humans.

The results of the second study show that the two-year increase in  $\beta$ -amyloid plaques has a low predictive value for HPCsf atrophy and memory performance. In contrast, increases in NFT in the hippocampus and entorhinal cortex were significantly associated with memory performance and atrophy of CA1, which constitutes a HPCsf known to be affected in AD. Yet a mediation analysis reveals that it is not CA1 atrophy that can explain the link between NFT accumulation and memory decline. One explanation could be a reduction in the contribution of HPCsf to memory decline as neuropathological damage affects an increasingly wider cerebral territory, as found in conditions of MCI or mild AD.

Keywords: Hippocampus, hippocampal subfields, tau, amyloid- $\beta$ , Alzheimer's disease, longitudinal analyses

## INTRODUCTION

C'est en 1957 que la mémoire a été irrévocablement associée à l'hippocampe. L'ablation bilatérale des deux tiers antérieurs des hippocampes d'H.M., censée aider à contrôler son épilepsie, a généré une amnésie isolée spectaculaire (Scoville et Milner, 1957). Pour le reste de ses jours, H.M. est demeuré incapable d'encoder de nouveaux souvenirs conscients alors que ses fonctions perceptuelles et intellectuelles sont demeurées intactes (Squire, 2009). La conception contemporaine de la mémoire indique que l'hippocampe est en effet essentiel pour encoder de nouvelles mémoires explicites, mais pas la mémoire implicite telle que l'apprentissage moteur. Dans les années 70, les travaux de O'Keefe et Nadel (1978) ont raffiné le rôle attribué à l'hippocampe en le liant à sa capacité à donner un contexte aux représentations cognitives. Ces représentations soutiennent ainsi autant la mémoire spatiale que la mémoire épisodique en enrichissant les souvenirs d'un contexte sensoriel et spatiotemporel plus facile à rappeler (O'Keefe et Nadel, 1978). Plus tard, Rolls (1989) expliquait ces fonctions mnésiques de l'hippocampe par les caractéristiques particulières des sous-régions anatomiques qui le composent, soit les sous-champs hippocampiques (schPC). Notamment, la corne d'Amon (CA) permettrait de compléter une représentation partielle pour, par exemple, réactiver un souvenir et les éléments qui y sont associés grâce à une portion de ce souvenir. Le gyrus denté (GD), autre grand schPC, faciliterait également la réactivation des souvenirs par la séparation de patron, où l'hippocampe organise et rend distinctes les mémoires (Rolls, 1989, 2013). Ensemble, la CA et le GD permettraient donc d'encoder et de classer les souvenirs tout en les liant les uns aux autres, lui conférant ses fonctions mnésiques particulière. Cependant, l'hippocampe est également fortement associé au reste du lobe temporal médian (LTM), comprenant les cortex entorhinal, périrhinal et parahippocampique, qui contribue aussi aux processus mnésiques. Le premier objectif de cette thèse est donc de tester les modèles théoriques de la mémoire chez l'humain afin de vérifier le rôle des sous-champs hippocampiques. Pour y arriver, nous avons mesuré le volume de schPC à l'aide de l'imagerie à résonance magnétique (IRM) structurelle.

Une lente atrophie hippocampique a lieu durant le vieillissement et s'accompagne d'un déclin mnésique, notamment en mémoire explicite (O'Shea et al., 2016 ; Park et al., 2002). Ce processus normal est fortement exacerbé dans la maladie d'Alzheimer (MA), qui se caractérise par la présence de plaques séniles : de grands agrégats principalement composés de la protéine amyloïde  $\beta$  (Montine et al., 2012 ; Thal et al., 2002). Ces plaques amplifient la propagation et l'accumulation d'une seconde protéine, la tau, qui s'empile et forme des enchevêtrements à l'intérieur des neurones. Ces enchevêtrements se forment

d'abord typiquement dans le LTM (Braak et al., 2011 ; Braak et Braak, 1991). Cette tauopathie est suivie d'une atrophie graduelle du LTM mise en cause pour la perte de la capacité d'encoder de nouveaux souvenirs (Miller, 1973). Plus spécifiquement, la CA subit une atrophie particulièrement prononcée en lien avec la MA alors que le DG subit plutôt une atrophie en lien avec le vieillissement normal (Bussy et al., 2021b). Ainsi, l'atrophie hippocampique liée au vieillissement normal et à la MA suit une topographie différente pouvant être reflétée par des trajectoires distinctes du déclin mnésique pathologique et normal. La volumétrie des scHPC pourrait donc être un biomarqueur de neurodégénérescence liant la tauopathie à la perte mnésique (Jack et al., 2004, 2018). Le second objectif de cette thèse est donc d'approfondir la compréhension des liens entre le volume des scHPC, la tauopathie et le déclin mnésique en début de MA.

## CHAPITRE 1

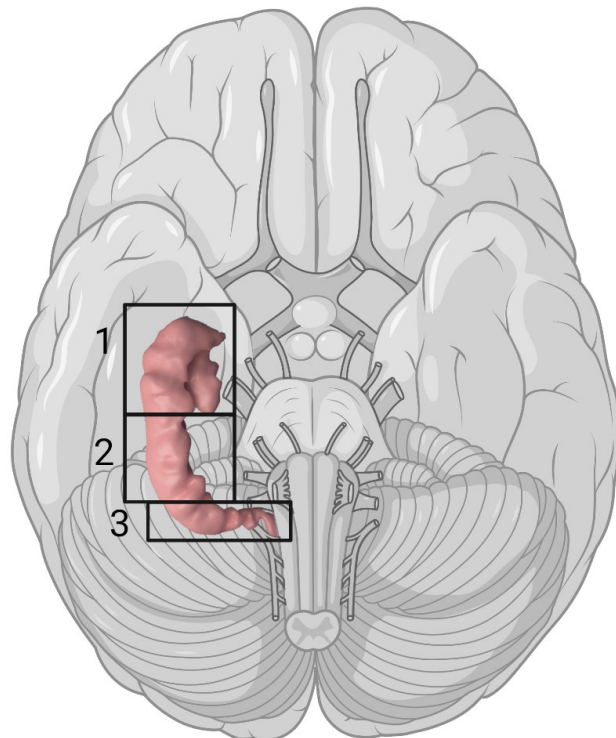
### Revue de littérature

Le LTM est une région cérébrale sévèrement touchée par la MA. C'est aussi dans cette région qu'on retrouve la plus forte atrophie cérébrale liée au vieillissement normal. Le LTM comprend l'hippocampe et le cortex entorhinal, périrhinal et parahippocampique. Sur le plan fonctionnel, le LTM, et plus spécifiquement l'hippocampe, serait impliqué dans les processus cognitifs liés à la mémoire et à la reconnaissance visuelle. Cette thèse s'intéresse à l'atteinte structurale et fonctionnelle du LTM, et plus particulièrement de l'hippocampe, dans le continuum d'évolution liant le vieillissement normal à la MA.

#### 1.1 Le lobe temporal médian et la mémoire

L'hippocampe est une structure de matière grise nichée au cœur du LTM, facilement identifiable à l'œil et localisée sur la surface médiane le long des ventricules latéraux (Haines, 2014). Il est généralement divisé en trois portions antéropostérieures. La portion antérieure correspond à la tête, qui est recourbée sur elle-même de sorte que ses deux extrémités pointent en direction postérieure (figure 1.1). L'extrémité antéromédiane, appelée uncus, comprend, dans sa portion antérodorsale, une aire de transition vers l'amygdale. Le corps et la queue, les portions moyennes et postérieures de l'hippocampe, sont parfois regroupés en un hippocampe postérieur. Cependant, l'hippocampe est également fortement associé au reste du LTM, soient le cortex entorhinal, périrhinal et parahippocampique, qui contribuent aussi aux processus mnésiques. Dans la première section de cette thèse, nous décrirons trois modèles mnésiques permettant l'étude de l'hippocampe et du reste du LTM.

Figure 1.1 Perspective superficielle de l'hippocampe, superposée sur la face ventrale de l'encéphale : 1) tête, 2) corps et 3) queue. Image modifiée à partir de Federau et Gallichan (2016) avec Biorender.



### 1.1.1 Modélisation basée sur la neuropsychologie

Si l'hippocampe semble essentiel à la mémoire, il est maintenant bien établi qu'il ne l'est pas pour tous les types de souvenirs. Déjà, en 1962, Milner rapportait que l'apprentissage moteur est préservé chez H.M. malgré son incapacité à se souvenir qu'il aurait accompli le test moteur précédemment (Milner, 1963). Ceci implique donc un substrat neuronal distinct entre la mémoire implicite – tel que l'apprentissage moteur – et la mémoire déclarative (Cohen et Squire, 1980). Plus tard, Tulving (1972) proposait que cette mémoire déclarative soit divisée en mémoires épisodique et sémantique. La mémoire sémantique correspond au savoir de l'individu, c'est-à-dire aux connaissances dépourvues du contexte dans lequel ils ont été acquis. À l'inverse, la mémoire épisodique représente la mémoire des événements de vie, des souvenirs enrichis d'un contexte multimodal (avec repères de temps, sensations, etc.). Ces deux types de mémoire semblent clairement dissociés dans le cas de K. C., une personne qui a subi d'importantes lésions hippocampiques, parahippocampiques, des ganglions de la base et du thalamus suite à un accident de la route (Rosenbaum *et al.*, 2005). À la manière de H.M., K.C. était incapable de former de nouveaux souvenirs d'événements de vie ni de se rappeler de souvenirs épisodiques. Cependant, il était toujours capable, non sans difficultés, d'apprendre de nouvelles connaissances sémantiques même s'il n'avait aucun souvenir de la séance d'apprentissage (Tulving *et al.*, 1988). La préservation de tels apprentissages sémantiques peut être expliquée à partir de notre compréhension du LTM et de son implication dans les processus mnésiques.

L'approche neuropsychologique contemporaine propose que les grandes régions du LTM encodent des représentations comprenant des informations variées qui deviennent liées entre elles grâce à l'hippocampe (Davachi, 2006 ; Eichenbaum *et al.*, 2007 ; Ranganath, 2010). Deux régions adjacentes à l'hippocampe seraient ainsi impliquées. D'une part, le cortex périrhinal intégrerait les informations multimodales et sémantiques du stimulus. Il serait ainsi impliqué dans la vérification entre un stimulus et une représentation déjà stockée, afin de déterminer si ce stimulus est reconnaissable ou non (Aggleton et Brown, 1999). D'autre part, le cortex parahippocampique intégrerait les informations contextuelles, ce qui permettrait de déterminer de la familiarité des stimuli. L'hippocampe aurait le rôle d'unifier ces paramètres sémantiques et contextuels, issus du travail du cortex périrhinal et parahippocampique (Ranganath, 2010). Ainsi, l'hippocampe semble nécessaire pour vérifier la familiarité de la conjonction entre un stimulus et son contexte, comme dans l'exemple, fréquent en neuropsychologie clinique, d'un mot spécifique à mémoriser ou à rappeler dans le contexte d'un apprentissage d'une liste de mots (O'Keefe et Nadel, 1978). En revanche, la simple reconnaissance d'un stimulus sur la base de sa familiarité

(sans son contexte) ne semble impliquer que le cortex périrhinal. La neuropsychologie nous montre aussi que le traitement mnésique de stimuli verbaux ou visuospatiaux diffère entre les deux hémisphères cérébraux.

#### 1.1.1.1 Latéralisation des fonctions mnésiques

Depuis la description de différentes formes d'aphasies par Broca (1861) et Wernicke (1874), nous savons que les facultés langagières sont principalement sous-tendues par des aires cérébrales de l'hémisphère gauche (ou hémisphère dominant). Plus tard, Wada et Rasmussen (1960) ont développé une méthode expérimentale impliquant l'injection d'un barbiturique dans l'artère carotide interne pour neutraliser temporairement un hémisphère cérébral dans le but de confirmer expérimentalement la dominance hémisphérique. Cette méthode a permis d'observer qu'environ 96% des personnes droitères ainsi qu'environ 70% des personnes ambidextres et gauchères traitent le langage dans l'hémisphère gauche (Rasmussen et Milner, 1977). Le même principe s'appliquerait aux fonctions mnésiques. Une atteinte hippocampique à gauche tend à nuire à la mémoire verbale (Saling *et al.*, 1993). À l'inverse, une lésion hippocampique à droite affecterait la mémoire visuospatiale (Frings *et al.*, 2008 ; Köhler *et al.*, 1998). Cette asymétrie serait toutefois moins bien établie pour la mémoire que pour le langage, puisque les lésions hippocampiques unilatérales ne sont pas toujours associées à des pertes sélectives de la mémoire visuospatiale ou verbale (Ono *et al.*, 2021). Cette moins grande latéralisation de la mémoire peut être due au manque de sélectivité des tests neuropsychologiques utilisés; plusieurs tests verbaux peuvent être appris à l'aide de stratégies visuelles, et, à l'inverse, les stimuli visuels peuvent être décrits verbalement (Ljung *et al.*, 2018 ; Schwanenflugel *et al.*, 1992). Mentionnons notamment le test de mémoire verbale des 15 mots de Rey, aussi appelé « *Rey Auditory Verbal Learning Test* » (RAVLT), qui solliciterait particulièrement l'hémisphère gauche, mais parfois aussi l'hémisphère droit, même chez les individus traitant le langage à gauche (Babiloni *et al.*, 2010). À l'inverse, le test de mémoire visuelle « *Aggie Figure Learning Test* » (AFLT), qui comprend des stimuli abstraits inconnus, et, par conséquent, non-associés à des représentations verbales, serait sélectif à la fonction de l'hippocampe droit (Majdan *et al.*, 1996). Les hémisphères droit et gauche pourraient donc contribuer à des dimensions relativement distinctes de la mémoire, en dépit d'un certain chevauchement et d'une grande complémentarité fonctionnelle. L'une des explications possibles de cette latéralisation relative pourrait résider dans la spécificité des schHPC ; certains pouvant être plus latéralisés que d'autres. Avant la production de cette thèse aucune étude n'avait été menée sur cette question spécifique.

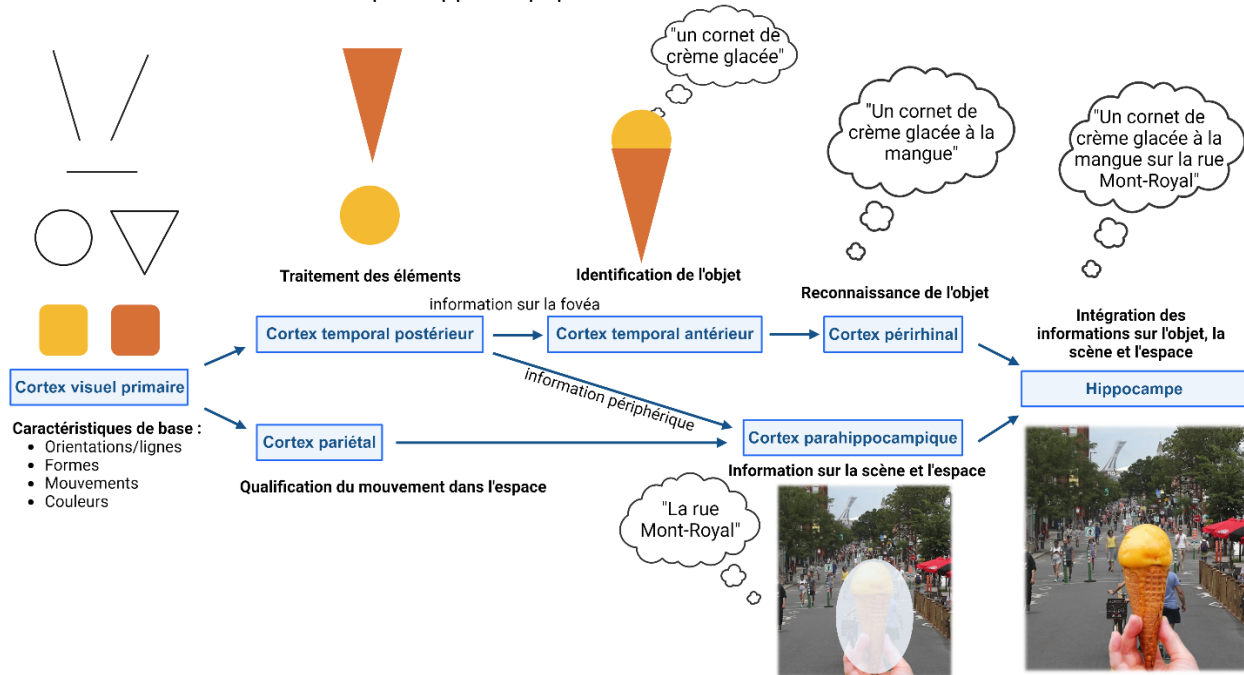
### 1.1.2 Modélisation basée sur un traitement neuronal hiérarchique

Une approche distincte de la neuropsychologie, basée sur un traitement neuronal hiérarchique de l'information visuelle, offre un modèle alternatif de compréhension du fonctionnement mnésique. Celle-ci tient pour origine la description de Mishkin et ses collègues (1983) qui ont proposé deux voies de traitement perceptuel de l'information visuelle. Chaque voie est composée d'une série de régions créant et stockant des représentations de plus en plus complexes (figure 1.1). La première voie, dite ventrale, est impliquée dans l'identification des objets. Elle aboutit au cortex périrhinal qui donnerait ultimement un sens à l'information visuelle provenant de la fovéa. Cette voie ventrale contient aussi de l'information issue des champs visuels périphériques, transmise à une aire cérébrale voisine, le cortex parahippocampique, qui contribue aux informations contextuelles lors de l'identification d'objet. En parallèle, la seconde voie, dite dorsale, traiterait l'information spatiale des stimuli dans les régions corticales pariétales. Depuis les régions pariétales, elle se séparerait en une voie pariétofrontale, une voie pariétoprémotrice et une voie pariéto-temporale médiane. Cette dernière voie relayerait l'information traitée par la voie dorsale aux régions parahippocampiques (Ungerleider *et al.*, 2008). Ainsi, le cortex parahippocampique recevrait à la fois l'information visuelle de la voie dorsale et de la voie ventrale, permettant un traitement contextuel d'une information visuelle ciblée (Dalton et Maguire, 2017).

Les informations des voies dorsales et ventrales qui sont traitées par le cortex périrhinal et parahippocampique convergent ensuite vers l'hippocampe, qui intègre les deux types d'information (Mishkin *et al.*, 1997 ; Saksida et Bussey, 2010). L'hippocampe serait ainsi nécessaire pour reconnaître les situations de nouveauté, c'est-à-dire celles où un stimulus familier apparaît dans un contexte nouveau, ou un stimulus nouveau apparaît dans un contexte familier (Cowell *et al.*, 2010). Ceci serait possible grâce à la capacité de l'hippocampe à créer des représentations intégrant le contexte et l'objet. Cependant, la détection de nouveauté n'est pas une propriété unique à l'hippocampe ; les régions corticales adjacentes à l'hippocampe ont aussi été associées à une telle fonction (Cowell *et al.*, 2019). Ces autres régions ne traiteraient toutefois que le contexte (cortex parahippocampique) ou l'objet (cortex périrhinal) et non leur intégration. La conception du traitement neuronal hiérarchique décrite ici propose donc que chaque structure du LTM soit différenciée selon qu'elle y soit représentée l'objet, le contexte ou leur intégration. Les opérations effectuées sur ces représentations ne sont donc pas uniques à une seule structure.



Figure 1.2 : Illustration du modèle de traitement neuronal hiérarchique. Le cortex visuel primaire traite les caractéristiques, qui sont intégrées en éléments par le cortex temporal postérieur. Ces éléments sont intégrés en représentations d'objets dans le cortex temporal antérieur, puis associés à une représentation dans le cortex périrhinal. En parallèle, le cortex pariétal évalue le mouvement et l'espace et envoie cette information au cortex parahippocampique. Celui-ci intègre ces informations avec l'information visuelle périphérique. L'objet est finalement mis en contexte par l'hippocampe par l'intégration des informations venant du cortex périrhinal et parahippocampique. Créé à l'aide de Biorender.



### 1.1.3 Modélisation basée sur les sous-champs hippocampiques

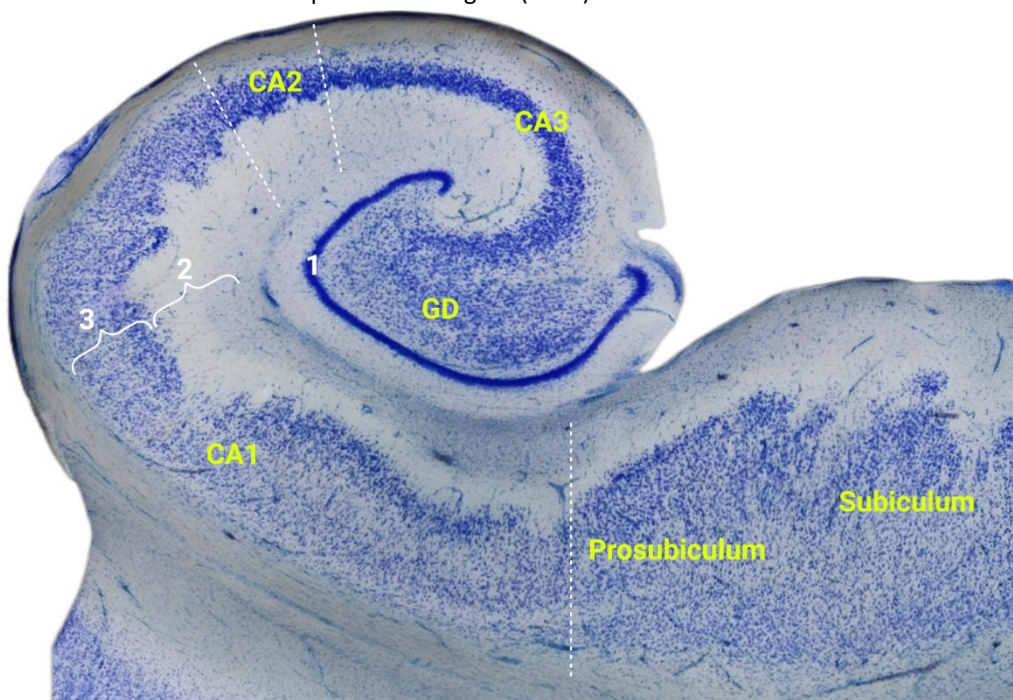
L'approche neuropsychologique comme celle du traitement neuronal hiérarchique présentent des lacunes par leur manque de spécification des fonctions mnésiques remplies par l'hippocampe. En effet, l'hippocampe n'est pas une structure cérébrale monolithique ; il peut être divisé en schPC, chacun jouant un rôle distinct et complémentaire aux autres (Lavenex et Banta Lavenex, 2013). Dans cette section, nous traiterons en détail de la description anatomique de l'hippocampe et de ses schPC tout en abordant leurs fonctions présumées.

#### 1.1.3.1 Définition des sous-champs hippocampiques

On assimile souvent l'hippocampe à ce qu'il est convenu d'appeler la formation hippocampique. En effet, la formation hippocampique ne se résume pas à l'hippocampe proprement dit, qui correspond à la corne d'Amon (CA1, CA2 et CA3). Elle inclut aussi le GD, principale voie d'entrée cortico-hippocampique, et le subiculum, principale voie de sortie hippocampocorticale (Figure 1.3 ; Duvernoy *et al.*, 2005 ; Lorente De Nó, 1934 ; Ramon y Cajal, 1893). Le subiculum est notamment divisé en prosubiculum et subiculum *per se*.

Le subiculum *per se* marque une transition graduelle entre le néocortex et l'hippocampe, et se caractérise par une dispersion progressive des populations neuronales sur son axe transversal tout en maintenant une organisation proche de celle de la CA (O'Mara, 2005). En quelques mots, cette organisation comprend la couche pyramidale (figure 1.3, élément #3), qui constitue la vaste majorité de la population neuronale. Les arborisations dendritiques de ces neurones pyramidaux forment une couche blanche profonde que l'on subdivise en strates radiatum, lacunosum et moleculare (SRLM, figure 1.3, élément #2). CA1 correspond à la portion distale de la CA, adjacente au prosubiculum, alors que CA3 est proximal, adjacent au GD. Le GD est quant à lui caractérisé par sa couche de neurones granulaires, d'une telle densité qu'elle est visible à l'œil nu (figure 1.3, élément #1) (Insausti *et al.*, 2023). Il se distingue aussi par sa couche profonde comprenant un grand nombre d'interneurones moussus formant l'hilus, parfois aussi nommé CA4 (Amaral, 1978). Ces sCHPC s'étendent sur toute la longueur de l'hippocampe et sont distribués en réseaux principalement organisés de manière transversale. Par exemple, la portion antérieure du GD, située dans le corps de l'hippocampe, partage plus de connexions avec les portions des autres sCHPC situés dans la même coupe transversale que les portions situées plus antérieurement ou postérieurement à lui (Knowles, 1992).

Figure 1.3 : Sous-champs hippocampiques dans une coupe du corps d'un hippocampe humain. 1) couche granulaire du gyrus denté (GD), 2) strates radiatum, lacunosum et moleculare de la corne d'Amon (CA), 3) couche pyramidale de la CA. Image modifiée à partir de Montero-Crespo et ses collègues (2020) avec Biorender.



### 1.1.3.2 Sous-champs hippocampiques et fonction mnésique

Chaque scHPC possède des caractéristiques anatomophysiologiques associées à des fonctions mnésiques spécifiques. Premièrement, les neurones granulaires du GD reçoivent un grand nombre d'afférences provenant du cortex entorhinal adjacent, c'est-à-dire une information déjà traitée par le néocortex. Ces neurones granulaires répondent à un signal entrant très spécifique (Bird *et al.*, 2024). Les études menées chez le rongeur montrent qu'une légère différence de ce signal neuronal entrant provoque une réponse distincte des neurones granulaires, ce qui confère au GD un fonctionnement très spécifique au stimulus (Neunuebel et Knierim, 2014). Plus précisément, chaque stimulus serait associé à une représentation spécifique, laquelle implique un patron de décharges tout aussi spécifique des neurones granulaires et des cellules moussues du GD (Myers et Scharfman, 2009). Cette grande spécificité du fonctionnement neuronal du GD permet de bien séparer les différentes représentations d'un même stimulus, une fonction nommée « séparation des représentations » (*pattern separation*). Cette spécificité du signal basée sur la séparation des représentations serait essentielle pour distinguer les souvenirs épisodiques plus ou moins semblables. La séparation de représentations permettrait donc de transformer un signal néocortical bruité en un signal hippocampique muni d'une identité distincte, ce qui faciliterait l'organisation et la récupération de souvenirs épisodiques (Acsády et Káli, 2007 ; Rolls, 1989). En neuropsychologie clinique, ce processus pourrait être particulièrement sollicité pour réduire l'interférence lors d'un rappel libre (évocation).

Ce signal bien différencié par le GD est ensuite transmis à CA3, qui comprend une abondance de connexions intrinsèques et récurrentes ; un seul neurone peut ainsi établir jusqu'à 60 000 connexions internes (Li *et al.*, 1994 ; Sheintuch *et al.*, 2023). Ceci permettrait à CA3 de former un réseau autoassociatif capable d'alimenter ou compléter les représentations de stimuli. Par exemple, le GD peut activer une représentation bien spécifique, mais de manière incomplète. Les réseaux autoassociatifs de CA3 permettent d'alimenter cette représentation en activant les portions manquantes, ainsi qu'en activant d'autres représentations qui y sont associées. Ce processus de rappel par associations est nommé « complétion des représentations » (*pattern completion*) (Bernstein *et al.*, 2020 ; Rebola *et al.*, 2017). En plus de CA3, il semble que CA2 jouerait aussi un rôle important dans la complétion des représentations, bien que leurs rôles respectifs soient encore mal connus (Azahara *et al.*, 2020 ; Hitti et Siegelbaum, 2014). Pour cette raison, CA2/CA3 sont fréquemment considérés ensemble sur le plan fonctionnel. La complétion de patrons par CA2/CA3 serait particulièrement utile pour retrouver une trace mnésique sur la base

d'associations, par exemple en reconstruisant une image complète à partir d'une caractéristique spécifique, ou alors grâce aux liens (sémantiques, morphologiques...) unissant les stimuli les uns aux autres.

CA1 reçoit le signal activé par CA2/CA3, en plus du signal provenant du cortex entorhinal, impliqué dans le traitement de l'information visuospatiale (Kumaran et Maguire, 2007 ; Marks *et al.*, 2021). CA1 serait donc tout particulièrement spécialisé dans le traitement de l'information contextuelle des représentations, grâce à des cellules spécialisées en fonction des localisations spatiales et des indices temporels (Burgess *et al.*, 2002 ; Larkin *et al.*, 2014 ; O'Keefe et Nadel, 1978). CA1 permettrait ainsi une comparaison du stimulus perçu avec son contexte par rapport aux représentations mnésiques activées par CA2/CA3 (Kohara *et al.*, 2014 ; Larkin *et al.*, 2014). Ceci lui permettrait de détecter la nouveauté de la conjonction entre un stimulus et son contexte spatiotemporel. Ainsi, si un stimulus est observé dans un environnement où il n'a jamais été observé auparavant, même s'il est familier, CA1 serait sollicité par cette nouveauté. En réagissant ainsi à la nouveauté, CA1 formerait une nouvelle association entre le stimulus et le nouvel environnement détecté (Vago et Kesner, 2008 ; Vinogradova, 2001). En créant cette association entre le stimulus et son contexte, CA1 pourrait contribuer au rappel libre de stimuli déjà connus afin que ce contexte – par exemple une liste de mots – devienne un élément distinctif du souvenir. De la même façon, ce serait un processus essentiel pour reconnaître qu'un stimulus connu n'est pas à sa place – par exemple, qu'un mot ne fait pas partie de la liste apprise.

Les informations sur le stimulus et le contexte développés par le GD, CA2/CA3 et CA1 sont ensuite transmises au subiculum, la porte de sortie de l'hippocampe. Celui-ci jouerait un rôle d'intégrateur de l'information, pour qu'elle soit relayée au néocortex dans un stockage des souvenirs à long terme (Böhm *et al.*, 2018). Tous ces processus hippocampiques s'effectueraient avec une grande rapidité grâce à la potentialisation à long terme, un processus électrophysiologique qui a lieu dans l'immédiat et qui permet de renforcer le signal électrique dans certaines connexions hippocampiques (Teyler et Discenna, 1984 ; Teyler et DiScenna, 1986). En contrepartie, le processus d'encodage néocortical à long terme serait particulièrement lent, et demanderait un grand nombre de répétitions ou réactivations des représentations mnésiques dans l'hippocampe (Brodt et Gais, 2021 ; McClelland *et al.*, 1995). C'est pourquoi l'intégrité du subiculum serait importante pour favoriser le transfert à long terme des souvenirs vers le néocortex. Dans une étude par Barry et ses collègues (2021), des participants ont décrit verbalement des événements de vie soutenus à l'aide de photographies. Un meilleur rappel de ces souvenirs huit mois plus tard était associé à un subiculum plus volumineux. Le subiculum pourrait donc

être particulièrement important pour une tâche de mémoire autobiographique, qui demanderait de remémorer des souvenirs datant de plusieurs mois à plusieurs années.

En résumé, le GD serait particulièrement important pour l'archivage et l'identification de souvenir grâce à la séparation de représentations dès l'arrivée du signal provenant du cortex entorhinal. Ces représentations seraient par la suite complétées par CA2/CA3, qui activent des portions de représentation fortement associées à celles activées par le GD. CA1 viendrait ensuite contextualiser ces représentations et vérifier la nouveauté d'un stimulus afin de favoriser l'apprentissage. Les représentations complétées seraient intégrées par le subiculum et envoyées vers le néocortex de manière répétée et soutenue pour un stockage à long terme. Ainsi, les schHPC rempliraient pour la mémoire diverses fonctions spécifiques, rapides et complémentaires qui, prises dans leur ensemble, sont conformes à ce qu'en décrivent les modèles neuropsychologique et du traitement neuronal hiérarchique.

#### 1.1.4 Intégration des trois modèles mnésiques

Aucune des approches présentées précédemment ne peut à elle seule offrir une vision complète des processus mnésiques. L'approche neuropsychologique est particulièrement utile dans un contexte d'interprétation clinique. Cependant, le caractère holistique et la catégorisation conceptuelle des processus cognitifs qu'elle décrit ne concordent pas nécessairement avec la spécificité des observations neurobiologiques faites chez l'animal ou chez l'humain. À l'inverse, l'approche cellulaire demeure très ciblée sur les mécanismes et les structures des schHPC, sans égards à d'autres structures extrahippocampiques pouvant assurer un rôle semblable. Par exemple, on a récemment identifié que, au même titre que CA3, le cortex périrhinal contiendrait des neurones impliqués dans la complétion de représentations (Ross *et al.*, 2018). Quant au modèle du traitement hiérarchique, il propose une vision très linéaire et séquentielle, en plus de ne pas tenir compte de l'hétérogénéité fonctionnelle des différentes régions de l'hippocampe (Cowell *et al.*, 2019). Par exemple, l'hippocampe antérieur semble plus impliqué dans l'apprentissage social et émotionnel alors que l'hippocampe postérieur traiterait préférentiellement l'information spatiale (Aggleton, 2012). Le modèle du traitement neuronal hiérarchique semble également trop fortement ancré dans les processus de perception visuelle, lesquels pourraient ne pas être généralisables à toutes les modalités sensorielles qui convergent vers les régions hippocampiques. Toutefois, contrairement aux deux autres modèles, il permet l'exploration des contributions mnésiques des régions du LTM en dehors de l'hippocampe proprement dit.

Les trois modèles mnésiques présentés plus haut, de même que la littérature expérimentale et clinique accordent tous à l'hippocampe un rôle essentiel dans le traitement à la fois de l'objet et du contexte. En effet, l'hippocampe serait nécessaire pour déterminer de la nouveauté ou de la familiarité des items à récupérer à partir de leurs contextes. Ceci serait particulièrement utile pour encoder et récupérer des items similaires ou de mêmes catégories. Par exemple, lorsque l'activité mnésique est un rappel libre (évocation volontaire), il est nécessaire de réactiver une trace mnésique par association entre un contexte d'encodage et l'objet mémorisé. En revanche, lorsque l'activité mnésique est une simple reconnaissance d'objet, il est possible que l'identité seule, sans le contexte, soit suffisante, et que le cortex périrhinal suffise alors à assurer cette récupération mnésique. Par exemple, après un apprentissage de stimuli nouveaux, le cortex périrhinal suffirait à reconnaître les stimuli appris en les distinguant de ceux qui n'ont pas été montrés précédemment. Ainsi, l'hippocampe serait toujours nécessaire pour le rappel libre alors que la reconnaissance pourrait être effectuée par le cortex périrhinal ou l'hippocampe selon le besoin ou non d'un contexte.

#### 1.1.5 Autres connexions hippocampiques

Les connexions hippocampiques s'inscrivent au sein de réseaux étendus qui soutiennent les fonctions mnésiques. Tout d'abord, une connectivité réciproque est observée entre l'hippocampe et le lobe préfrontal (Cavada *et al.*, 2000 ; Petrides et Pandya, 2002). D'une part, une connexion directe hippocampo-orbitofrontale semble jouer un rôle clé dans la prise de décision en facilitant les processus d'apprentissage (Cavada *et al.*, 2000). Par exemple, une déconnexion hippocampo-orbitofrontale chez la souris empêche le renversement d'un apprentissage précédent, altérant ainsi la flexibilité cognitive, un élément crucial des fonctions exécutives (Thonnard *et al.*, 2021 ; Wikenheiser et Schoenbaum, 2016). D'autre part, les régions préfrontales projettent vers le cortex périrhinal et parahippocampique, facilitant potentiellement le transfert d'information entre la mémoire de travail et la mémoire à long terme (Cohen, 2011 ; Petrides et Pandya, 2002). Dans le contexte de la MA, une diminution de la connectivité fonctionnelle hippocampo-préfrontale a été documentée, contribuant à un encodage mnésique fragilisé (Allen *et al.*, 2007). Deuxièmement, l'hippocampe est étroitement interconnecté au diencephale par une boucle passant par le fornix et les corps mamillaires. Cette boucle joue un rôle fondamental dans l'encodage et la consolidation mnésiques. Les lésions de ces structures, par exemple lors d'une carence en thiamine (syndrome de Korsakoff), provoquent une amnésie antérograde marquée (Kopelman, 1995). De même, une lésion expansive tel qu'un kyste obstruant le troisième ventricule et compressant le fornix peut provoquer un déficit sévère du rappel libre tout en épargnant la reconnaissance, soulignant l'importance

de cette boucle pour des fonctions mnésiques spécifiques (Aggleton *et al.*, 2022, 2023). Ces interconnexions suggèrent une superposition des fonctions sensorielles, exécutives et attentionnelles avec la mémoire, reflétant la nature distribuée des réseaux mnésiques. Ainsi, une atteinte de la mémoire peut découler de lésions affectant diverses structures cérébrales, l'hippocampe ne portant pas, à lui seul, l'entièreté des fonctions mnésiques.

## 1.2 Vieillesse normale, hippocampe et cognition

Au cours du vieillissement normal, le cerveau se transforme graduellement et s'accompagne de changements des fonctions cognitives. Dans une étude corrélative, Park et ses collègues (2002) ont caractérisé la cognition dans le vieillissement normal des 20 à 89 ans. La diminution des performances à différents tests cognitifs, incluant notamment des mesures de mémoire épisodique verbale et visuospatiale. En revanche, la mémoire sémantique (connaissances verbales) serait préservée au cours du vieillissement (Grilli et Sheldon, 2022 ; Park *et al.*, 2002). Les aptitudes mnésiques liées à l'âge seraient aussi dépendantes d'autres caractéristiques, telles que les informations contextuelles. En effet, le rappel mnésique fait à partir de la reconnaissance serait relativement bien préservé avec l'âge, sauf lorsqu'il exige des informations contextuelles. Par exemple, les personnes plus âgées ont plus de fausses reconnaissances lorsque le stimulus est un objet familier placé dans une scène différente de celle où il a été présenté durant la phase d'apprentissage (Bouffard *et al.*, 2023 ; Delarazan *et al.*, 2023). La nature de ce déficit se rapproche des fonctions mnésiques hippocampiques faisant appel au contexte, telles que décrites précédemment. D'ailleurs, ce déclin des performances de reconnaissance, ainsi que le déclin de la mémoire par rappel libre, seraient associés à un volume hippocampique plus faible avec l'âge (Golomb *et al.*, 1993 ; O'Shea *et al.*, 2016). Plus spécifiquement, l'atrophie progressive du subiculum et du corps de l'hippocampe médierait le lien entre le vieillissement et la perte mnésique (Hoang *et al.*, 2024).

L'atrophie hippocampique liée à l'âge est un phénomène débutant dès l'âge adulte et s'accroissant avec le vieillissement. Il passerait d'une atrophie de 0,38 % par année au milieu de l'âge adulte à 1,12 % par année après 70 ans (Fraser *et al.*, 2015). Parmi les scHPC, le subiculum et le GD connaissent une atrophie et un amincissement particulièrement prononcé (Bussy *et al.*, 2021b, 2021a ; Chételat *et al.*, 2008 ; Nadal *et al.*, 2020 ; Voineskos *et al.*, 2015). Il est possible que cette atrophie soit liée à un ralentissement de la neurogenèse dans le GD en lien avec l'âge (Benarroch, 2013 ; Spalding *et al.*, 2013). Selon certaines études, le vieillissement normal serait aussi associé à une atrophie de CA1 (Daugherty *et al.*, 2016 ; Wisse *et al.*, 2014 ; Wolf *et al.*, 2015). Cette atrophie ne fait cependant pas consensus : certains trouvent une

préservation, voire une hypertrophie de CA1 (Amaral *et al.*, 2018 ; Bussy *et al.*, 2021b ; de Flores *et al.*, 2015). Cette contradiction peut s'expliquer par les grandes différences entre les méthodes utilisées pour effectuer la segmentation des scHPC, et par l'hétérogénéité des critères de sélection des participants (Nyberg *et al.*, 2023). Par ailleurs, la plupart des études de volumétrie liée au vieillissement ne tiennent pas compte des maladies neurodégénératives qui peuvent accentuer l'atrophie des scHPC. En ce sens, une atrophie spécifiquement hippocampique est un indicateur précoce de l'émergence future d'une MA (Plancher *et al.*, 2018). Spécifiquement, l'atrophie de CA1 chez les aînés serait associée à un risque 1,8 fois plus élevé de développer une MA dans les quatre années qui suivent (de Flores *et al.*, 2015 ; Nadal *et al.*, 2020). Comme environ 22 % des aînés sans trouble cognitif sont porteur des stigmates de la MA, ce groupe pourrait porter à la fois les marques de l'âge et du début d'une MA, ce qui pourrait expliquer le lien entre vieillissement et atrophie de CA1 (Parnetti *et al.*, 2019). Ainsi, le vieillissement normal semble être associé à une atrophie graduelle du subiculum et du GD, qui à leur tour expliqueraient une perte mnésique graduelle, mais normale. Cependant, une atrophie hippocampique accélérée, notamment dans CA1, indiquerait plutôt un vieillissement pathologique lié à la MA. Ainsi, les études de volumétrie hippocampique qui ne tiennent pas compte de ces distinctions des scHPC sont destinées à confondre le déclin cognitif lié à l'âge avec celui attribuable à la phase prodromique de la MA.

### 1.3 La maladie d'Alzheimer

Alois Alzheimer a initialement décrit la MA en 1906, chez une femme de 56 ans avec déclin cognitif progressif et un bilan post-mortem d'atrophie cérébrale diffuse, avec plaques neuritiques extracellulaires, et enchevêtrements neurofibrillaires (ENF) intraneuronaux (Alzheimer, 1911). Nous savons aujourd'hui que ces plaques sont principalement constituées de la protéine amyloïde et que les ENF sont formées de la protéine tau, deux marqueurs neuropathologiques dont l'accumulation cérébrale excessive définit la MA (Stelzmann *et al.*, 1995 ; Tonkonogy et Moak, 1988). La maladie sera définie par des critères cliniques consensuels plus de 70 ans plus tard (McKhann *et al.*, 1984). Ceux-ci reconnaissent une MA probable à partir d'une détérioration progressive et significative des activités de la vie quotidienne, de la mémoire, ainsi que d'au moins un autre domaine cognitif. La MA définitive est diagnostiquée après le décès d'une personne atteinte de MA probable, suivant un examen histopathologique confirmant l'abondance des plaques amyloïdes et des ENF. Le déclin cognitif est donc devenu essentiel pour le diagnostic. Ces critères de plus en plus clairs ont permis d'identifier la MA comme la plus importante cause de déclin cognitif et expliquant une majorité des démences (de Pedro-Cuesta *et al.*, 2009). On estime d'ailleurs à près de 500 000 le nombre de personnes vivant avec une MA probable au Canada en 2024 (estimation de la Société



Alzheimer du Canada, 2022). Cependant, environ 20 % des personnes identifiées comme atteintes de MA probable voient leur diagnostic renversé à l'examen histologique (Rasmusson *et al.*, 1996 ; Schneider *et al.*, 2009). C'est pourquoi les critères diagnostiques ont été modernisés en 2011 pour reconnaître que les stigmates neuropathologiques suffisant pour diagnostiquer une MA peuvent précéder les atteintes des activités de la vie quotidienne (McKhann *et al.*, 2011). Ceci a permis l'émergence de diagnostics de MA en présence d'un trouble cognitif léger (TCL), d'un déclin cognitif subjectif, mais cliniquement indétectable, ou même en l'absence complète de suspicion de trouble cognitif (Albert *et al.*, 2011 ; Sperling *et al.*, 2011). Durant les années suivantes, le milieu de la recherche s'est doté de deux nouveaux cadres théoriques proposés par un groupe de travail international ainsi que par un groupe de travail réunissant le National Institute on Aging et l'Alzheimer Association (NIA-AA) (Dubois *et al.*, 2014, 2021 ; Jack *et al.*, 2018). Ces cadres théoriques ont pour but d'améliorer la correspondance entre le diagnostic biologique et le diagnostic clinique de la MA. Ils recommandent notamment d'utiliser des marqueurs biologiques de neuropathologie et de neurodégénérescence en plus des indices cliniques pour identifier plus spécifiquement la MA (Jack *et al.*, 2015b, 2018). C'est à titre de marqueur de neurodégénérescence que l'atrophie des schHPC pourrait être un marqueur de la progression de la MA. Dans cette section, nous discuterons d'abord de la définition actuelle de la MA. Nous discuterons ensuite plus en détail de ses quatre principaux aspects, soit les plaques amyloïdes, les ENF, la neurodégénérescence et le déclin cognitif.

### 1.3.1 Diagnostic de la MA

Tous les critères diagnostiques de la MA ont en commun la présence en quantité anormale de plaques amyloïdes et d'ENF. Les ENF sont des agrégats de paires hélicoïdales de filaments composés de la protéine tau, tronquée à un endroit qui la rend insoluble (Grundke-Iqbal *et al.*, 1986). D'autre part, les plaques décrites par Alzheimer lui-même sont catégorisées sous deux formes : 1) les plaques diffuses, principalement composées d'agrégats du peptide amyloïde  $\beta$  et se répartissant rapidement à travers le système nerveux central, et 2) les plaques neuritiques, plus denses, comprenant des agrégats fibrillaires d'amyloïde  $\beta$ , ainsi que d'autres éléments neuritiques et protéines neuronales (voir figure 1.5 ; Hansra *et al.*, 2019). D'autres maladies neurodégénératives peuvent se caractériser par des ENF ou plaques d'amyloïde  $\beta$  diffuses, mais la présence conjointe de ces deux stigmates est l'élément distinctif de la MA.

Au cours des deux dernières décennies, il est devenu possible d'identifier les plaques d'amyloïde  $\beta$  et les ENF *in vivo* à l'aide de l'imagerie cérébrale moléculaire par tomographie d'émission de positrons (TEP). C'est ainsi que le groupe de travail des NIA-AA a proposé le cadre théorique

« Amyloïde/Tau/Neurodégénérescence/Cognition » (AT[N](C)) permettant de caractériser *in vivo* la MA (Jack *et al.*, 2016, 2018). Selon ce cadre, A et T sont mesurés de manière dichotomique, où un résultat A+/T+ correspond à un niveau suffisant de plaques d'amyloïde  $\beta$  et d'ENF pour considérer qu'une personne puisse recevoir le diagnostic de MA (Clark *et al.*, 2012 ; Fleisher *et al.*, 2020 ; Lowe *et al.*, 2020). N correspond à la sévérité de la neurodégénérescence, considérée comme le lien entre la neuropathologie et le déclin cognitif. C correspond à la sévérité du déficit cognitif, stratifiant la MA en six stades cliniques incluant : 1) la MA préclinique, où aucun symptôme n'est apparent en dépit d'évidences neuropathologiques (Sperling *et al.*, 2011) ; 2) le déclin cognitif subjectif, mais non cliniquement objectivable (Visser *et al.*, 2009) ; 3) la MA prodromique, aussi appelée TCL, qui consiste en un déficit cognitif objectivé à l'évaluation clinique, mais qui demeure insuffisant pour affecter les activités de la vie quotidienne (Albert *et al.*, 2011) ; 4) la démence légère ; 5) la démence modérée ; et 6) la démence sévère (McKhann *et al.*, 2011). Les stades 4 à 6 sont définis à partir de plusieurs critères cliniques de sévérité, qui indiquent des déficits cognitifs et un impact direct sur les activités de la vie quotidienne. Même s'il fait l'objet d'une grande popularité au sein des communautés scientifiques et médicales, le cadre AT(N)(C) se veut descriptif, et il ne cherche pas à préciser un mécanisme distinct pour chacun des stades de la MA. En 2024, une nouvelle définition opérationnelle pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer a été proposée, intégrant à la fois les stades biologiques et cliniques, tout en tenant compte des avancées significatives dans le domaine des biomarqueurs (Jack *et al.*, 2024). Cette approche affine la classification des biomarqueurs T en deux groupes : 1) les biomarqueurs « core 1 », utilisés pour le diagnostic au même titre que les biomarqueurs A, et 2) les biomarqueurs « core 2 », qui évaluent la sévérité des changements neuropathologiques liés à la MA. Dans le cadre de cette thèse, aucun biomarqueur T « core 1 » n'a été utilisé, et un biomarqueurs T « core 2 » a été utilisés et interprété à l'aide du cadre théorique de 2018. Par conséquent, bien que cette mise à jour enrichisse notre compréhension et nos outils de recherche, elle n'entraîne pas de modifications significatives dans l'interprétation des résultats de cette thèse, qui demeure pleinement alignée avec les concepts contemporains de la pathologie.

### 1.3.2 Facteurs de risque et de protection de la MA et de la démence

Les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer (MA) peuvent être classés en deux catégories : modifiables et non modifiables. Parmi les facteurs non modifiables figurent les mutations génétiques responsables des formes familiales de la MA, notamment celles affectant les gènes de la préséniline 1, de la préséniline 2 et de la protéine précurseur de l'amyloïde (PPA) (Tanzi *et al.*, 1996). Toutefois, ces mutations ne concernent qu'environ 5 % des cas de MA. De plus, les formes familiales présentent des

caractéristiques cliniques distinctes, telles qu'une apparition précoce, souvent autour de la cinquantaine (Wu *et al.*, 2012). En raison de ces particularités et de leur faible prévalence, la MA familiale ne sera pas abordée dans cette thèse.

Le principal gène associé à la MA sporadique est celui de l'apolipoprotéine E (APOE). Chaque allèle  $\epsilon 4$  porté multiplie le risque de développer la MA par un facteur de trois à quatre. À l'inverse, l'allèle  $\epsilon 2$  de l'APOE constitue le plus grand facteur protecteur connu, réduisant le risque de MA d'environ 30 à 40 % (Corder *et al.*, 1993 ; Darst *et al.*, 2017 ; Saunders *et al.*, 1993). L'effet principal de l'APOE  $\epsilon 4$  semble résider dans son rôle amplificateur de la production d'amyloïde  $\beta$ , entraînant une formation plus abondante de plaques amyloïdes (Fryer *et al.*, 2005 ; Liu *et al.*, 2017). Par ailleurs, une cinquantaine de facteurs de risque génétiques supplémentaires ont été identifiés grâce à des études d'association pangénomique (Andrews *et al.*, 2020). Cependant, leurs effets sont largement éclipsés par ceux de l'APOE, qui reste à ce jour l'outil génétique le plus performant pour évaluer le risque de MA sporadique (Darst *et al.*, 2017).

Une commission de la revue Lancet (Livingston *et al.*, 2024) (Livingston *et al.*, 2024) actualise régulièrement l'état des connaissances sur les facteurs de risque modifiables de la démence, sans se limiter spécifiquement à la MA. Environ 45 % du risque de démence serait attribuable à des facteurs tels que l'hypertension, le diabète, l'inactivité physique, le tabagisme, une mauvaise alimentation, l'abus d'alcool, la dépression, l'isolement social, la dyslipidémie et les traumatismes crâniens. Parmi ceux-ci, la dyslipidémie en milieu de vie pourrait spécifiquement accroître le risque de développer des plaques d'amyloïde  $\beta$  (Vemuri *et al.*, 2017). Les autres facteurs exerceraient plutôt un effet modificateur sur la neurodégénérescence. Cet effet pourrait cibler plus spécifiquement l'hippocampe : l'activité physique, une bonne alimentation et la stimulation cognitive ont toutes été associées à une neurogenèse accrue dans le gyrus denté (Hu *et al.*, 2010 ; Lafenetre *et al.*, 2011 ; Poulou *et al.*, 2017). Ainsi, les facteurs de risque modifiables peuvent également être envisagés comme des pistes de solution pour protéger contre la MA et la neurodégénérescence qui y est associée.

### 1.3.3 Imagerie cérébrale de l'amyloïde $\beta$

La protéine précurseur de l'amyloïde (PPA) est une protéine transmembranaire servant notamment à la structure neuronale et à la fonction synaptique (Chow *et al.*, 2010 ; Tyan *et al.*, 2012). Elle est normalement dégradée en formant p3, un peptide que l'on croit être impliqué dans la plasticité cérébrale. Or, dans la MA, la PPA est différemment dégradée et produit alors l'amyloïde  $\beta$ . Cette dernière tend à s'agréger pour

former les plaques amyloïdes caractéristiques de la MA (Nguyen *et al.*, 2016). L'amyloïde  $\beta$  présente également certaines caractéristiques des protéines prions ; Elle induit la production supplémentaire d'amyloïde  $\beta$  identique par un processus d'ensemencement (Stöhr *et al.*, 2012 ; Watts *et al.*, 2014). En conditions optimales, cette accumulation peut être contrôlée par l'autophagie, un mécanisme permettant la dégradation des organelles et des agrégats de protéines dysfonctionnelles. Toutefois, ce processus est ralenti dans la MA, favorisant la prolifération des plaques d'amyloïde  $\beta$  à un rythme plus rapide que leur démantèlement (Li *et al.*, 2017). Un second mécanisme de dégradation repose sur la phagocytose par les astrocytes et les microglies. Ces cellules réagissent en éliminant l'amyloïde tout en libérant des cytokines qui déclenchent une cascade inflammatoire (Osborn *et al.*, 2016). Parallèlement, les cellules gliales abandonnent certaines de leurs fonctions de soutien neuronal, perturbant notamment le transport du glutamate, un dysfonctionnement fréquemment observé dans la MA. Ce phénomène provoque un hypométabolisme caractéristique, détectable en imagerie TEP utilisant le [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose (Landau *et al.*, 2012 ; Zimmer *et al.*, 2017).

L'arrivée du  $^{11}\text{C}$ -PIB (*Pittsburgh Compound-B*) comme premier radiotracer TEP de l'amyloïde  $\beta$  a ouvert la voie à la détection *in vivo* de la MA (Klunk *et al.*, 2004). Le PIB a une excellente spécificité et sensibilité pour les plaques amyloïdes (Ikonomic *et al.*, 2020 ; Jansen *et al.*, 2015), mais sa constitution à partir du carbone -11 en limite l'utilisation en raison de la très courte demi-vie de cet isotope. Une deuxième génération de radiotraceurs TEP de l'amyloïde  $\beta$  a donc été développée à partir du fluor-18. Celle-ci inclut le [ $^{18}\text{F}$ ]Florbetapir, le [ $^{18}\text{F}$ ]Flutemetamol, le [ $^{18}\text{F}$ ]Florbetaben et le [ $^{18}\text{F}$ ]AZD4694 (Clark *et al.*, 2012 ; Rowe *et al.*, 2013 ; Sabri *et al.*, 2015 ; Vandenberghe *et al.*, 2010). Tous ces traceurs ont une structure moléculaire analogue, avec des caractéristiques similaires leur permettant d'identifier très précocement les personnes ayant un niveau significatif de pathologie d'amyloïde  $\beta$  (Chapleau *et al.*, 2022). Cependant, l'intensité du signal atteint rapidement au plafond avec ces traceurs, ce qui les rend peu sensibles pour estimer la sévérité ou la progression de la MA (Ozlen *et al.*, 2022). Par exemple, il a été démontré que ces traceurs TEP sont capables d'identifier la pathologie d'amyloïde  $\beta$  aussi tôt que 10 à 20 années avant l'apparition des symptômes de la MA (Jack *et al.*, 2018). En revanche, elles distinguent si mal les degrés de sévérité, que 20 % des personnes de 60 ans sans trouble cognitif sont identifiées comme ayant une charge d'amyloïde  $\beta$  comparable à celle des personnes ayant une démence de type Alzheimer (Parnetti *et al.*, 2019). Il est donc recommandé de combiner la TEP de l'amyloïde  $\beta$  avec d'autres biomarqueurs, afin d'identifier précocement et de quantifier la sévérité de la MA.

#### 1.3.4 Imagerie cérébrale des ENF

La protéine tau associée aux microtubules neuronaux joue un rôle dans le transport axonal (Combs *et al.*, 2019). Dans la MA, la structure de la tau est altérée, ce qui l'empêche de s'accrocher aux microtubules et de remplir sa fonction (Combs *et al.*, 2016). Une fois séparée des microtubules, la tau est déplacée de l'axone vers le soma et les dendrites, où elle est agrégée pour former les ENF (Augustinack *et al.*, 2002 ; Buée *et al.*, 2010 ; Ittner et Götz, 2011 ; Spires-Jones *et al.*, 2011). La tau a donc trois potentiels mécanismes de toxicité dans la MA : 1) la perte de fonction normale du microtubule par détachement de la tau ; 2) la toxicité des ENF eux-mêmes ; et 3) la toxicité de la tau non agrégée en ENF. Dans les trois cas, la tau provoque une dysfonction neuronale et contribuerait ainsi à la neurodégénérescence (Tracy et Gan, 2018).

Tout comme l'amyloïde  $\beta$  et les prions, la protéine tau posséderait certaines caractéristiques duplicatives. Ainsi, lorsqu'on injecte des ENF provenant de cerveaux humains dans celui de rongeurs, de nouveaux ENF apparaissent dans les régions connectées (Stancu *et al.*, 2015). L'hypothèse la plus probable est que la tau soit sécrétée dans le milieu extracellulaire avant de pénétrer dans d'autres neurones, où elle induit une dysfonction de la tau locale (Holmes et Diamond, 2014 ; Pernègre *et al.*, 2019). En conditions normales, l'autophagie permettrait de démanteler les ENF, tandis que la tau non agrégée serait dégradée par le protéasome. Cependant, dans la MA, ces deux mécanismes—l'autophagie et le protéasome—sont dysfonctionnels, favorisant ainsi une transmission et une prolifération incontrôlée de la tau pathologique (Li *et al.*, 2017 ; Weng et He, 2021).

Une dysfonction et une distribution progressive de la tau auraient lieu au cours du vieillissement normal, et ceci dès la vingtaine. La quasi-totalité des cerveaux des jeunes adultes présenterait au moins une anomalie de la tau dans certaines régions isolées du tronc cérébral (Braak *et al.*, 2011). La vaste majorité des cerveaux de personnes saines, âgées de plus de 50 ans, contiendraient d'ailleurs des ENF dans le cortex transentorhinal, soit la première région corticale qui est aussi atteinte dans les stades prodromiques de la MA (stade de Braak I). Toujours chez la personne saine, les ENF se propageraient graduellement dans le cortex entorhinal, puis CA1 et le prosubiculum (stade de Braak II). Toutefois, la progression hors de ces régions hippocampiques vers les aires néocorticales, notamment dans la face ventrale du lobe temporal (Braak III), semble plus spécifique à la MA. En effet, elle a presque toujours lieu en présence à la fois de plaques d'amyloïde  $\beta$  et d'ENF hippocampiques (LaPoint *et al.*, 2022 ; Pascoal *et al.*, 2021). Les ENF et les plaques d'amyloïde  $\beta$  interagiraient donc à partir du stade de Braak III pour indiquer une MA proprement

dite. Ceci pourrait être expliqué par la réponse inflammatoire microgliale déclenchée par l'amyloïde  $\beta$ , qui rendrait les régions néocorticales vulnérables à l'accumulation de la tau locale. En effet, l'inflammation microgliale mesurée en TEP précède l'accumulation de la tau (Pascoal *et al.*, 2020a). Ainsi, alors que la présence d'ENF serait compatible avec le vieillissement normal dans les stades I et II, c'est la concordance des ENF et plaques d'amyloïde  $\beta$  dès le stade III, interagissant à travers une réponse inflammatoire, qui est défini la MA.

Le flortaucipir a été le premier radiotraceur TEP de la tau, suivi du [ $^{18}\text{F}$ ]MK6240 ainsi que d'une demi-douzaine d'autres traceurs ciblant les ENF pour identifier la tauopathie liée à la MA (Chien *et al.*, 2013 ; Groot *et al.*, 2022). Toutefois, le flortaucipir et la plupart de ces autres radiotraceurs possèdent une affinité non spécifique pour le plexus choroïde et/ou les ganglions de la base. Cela nuit à la mesure des ENF (Bischof *et al.*, 2017 ; Marquié *et al.*, 2017). Le radiotraceur [ $^{18}\text{F}$ ]MK6240 fait exception par sa meilleure spécificité pour la protéine tau et pour sa sensibilité topographique, notamment dans les régions hippocampiques (Gogola *et al.*, 2022 ; Tissot *et al.*, 2023). Les travaux de cette thèse ont été menés en utilisant le [ $^{18}\text{F}$ ]MK6240, qui se démarque par sa capacité à identifier avec une grande sélectivité et une excellente topographie les ENF à chaque stade de la MA décrit en histologie (Braak et Braak, 1991 ; Pascoal *et al.*, 2020b, 2021).

### 1.3.5 Imagerie cérébrale de la dégénérescence

La MA entraîne une constellation de dysfonctionnements menant ultimement à une perte neuronale progressive (Demetrius *et al.*, 2015 ; Gabandé-Rodríguez *et al.*, 2020). Globalement, ce processus se manifeste par une atrophie mesurable en IRM, caractérisée par un amincissement cortical et une perte de matière grise suivant la topographie des ENF (Berron *et al.*, 2021 ; La Joie *et al.*, 2020 ; Xu *et al.*, 2020). L'atrophie hippocampique a capturé l'attention par son association à la MA et son lien avec le déclin mnésique dans de nombreuses études (Bobinski *et al.*, 1997, 1999 ; Frisoni *et al.*, 2010 ; Jack *et al.*, 1998, 2004 ; Juottonen *et al.*, 1999 ; Raz *et al.*, 2005 ; Teipel *et al.*, 2017). Les ENF affectent les scHPC selon une séquence bien établie, entraînant une perte neuronale différentielle mesurable par volumétrie IRM (Bobinski *et al.*, 1997, 1999 ; Šimić *et al.*, 1997 ; West *et al.*, 1994 ; Yushkevich *et al.*, 2010, 2015). L'atteinte débute généralement par les couches superficielles et profondes de CA1, ainsi que le prosubiculum, avant de s'étendre progressivement au reste du subiculum, à CA2, CA3 et au GD (Braak et Del Tredici, 2020 ; Schönheit *et al.*, 2004a). Cependant, l'atrophie mesurée in vivo ne reflète pas toujours précisément la distribution des ENF. Par exemple, chez les personnes présentant un trouble cognitif léger (TCL), CA1, le

subiculum et le GD apparaissent aussi fréquemment atrophiés les uns que les autres (Apostolova *et al.*, 2006 ; Hanco *et al.*, 2019 ; Khan *et al.*, 2015 ; La Joie *et al.*, 2013 ; Wang *et al.*, 2012). Une partie de l'explication pourrait être liée à une perte de la matière blanche qui accompagne la mort neuronale, c'est-à-dire à une perte de la myéline axonale. Ceci aurait un impact direct dans les schHPC traversés par ces axones, tel que le subiculum qui contient plusieurs des axones issus de CA1. En soutien à cette hypothèse, des études ont observé une diminution significative du volume de la matière blanche associée à l'hippocampe (alveus, fimbria et fornix) en lien avec le TCL, la démence et les biomarqueurs de la MA (Ali *et al.*, 2024 ; Amaral *et al.*, 2018 ; Tardif *et al.*, 2018). Ainsi, bien que la volumétrie des schHPC et l'atrophie corticale soient associées à la progression des ENF, la cause et la localisation précise de l'atrophie à un moment donné reste encore difficile à interpréter.

Outre la mort neuronale et la perte myélinique, l'atrophie hippocampique peut également résulter d'une diminution de la densité synaptique, c'est-à-dire d'une perte des neurites et des connexions synaptiques. Une telle dénervation peut notamment être mesurée à l'aide de radiotraceurs TEP de la glycoprotéine 2A des vésicules synaptiques (SV2A), une protéine qui se retrouve principalement à la terminaison neuronale (Lynch *et al.*, 2004). Ces traceurs permettraient ainsi d'identifier la dénervation générale des sujets atteints de MA encore plus efficacement que les mesures d'atrophie cérébrale (Chen *et al.*, 2018 ; Mecca *et al.*, 2020). Cependant, le [<sup>11</sup>C]UCB-J, qui demeure le radiotraceur de SV2A le plus utilisé, pourrait avoir une affinité non négligeable pour les ENF, ce qui en réduit la spécificité (Kumar *et al.*, 2024). Comme alternative aux terminaisons synaptiques non-spécifiques, le système cholinergique serait particulièrement vulnérable dans la MA. L'imagerie TEP des terminaisons cholinergique avec le [18F]fluoroethoxybenzovesamicol montre effectivement une grande sensibilité pour la MA, mais elle n'est pas sensible aux changements hippocampiques (Aghourian *et al.*, 2017). Similairement, l'imagerie TEP par [18F]Fluorodeoxyglucose mesure un hypométabolisme pariétal précoce dans la MA. Cependant, un hypermétabolisme hippocampique est parfois mesuré dans les premiers stades de la MA (Apostolova *et al.*, 2018). Ainsi, bien que les mesures de dénervation cérébrale soient extrêmement efficaces pour évaluer la neurodégénérescence néocorticale, elles sont surclassées par la volumétrie des schHPC pour mesurer in vivo la neurodégénérescence hippocampique.

### 1.3.6 Relation entre les fonctions mnésiques et la neuropathologie de la MA

Même si l'accumulation des ENF tend à suivre un patron de propagation spécifique dans la MA, la sévérité ne progresse pas nécessairement au même rythme dans toutes les régions cérébrales. Par exemple,

l'atteinte hippocampique, bien que plus précoce que n'importe quelle région néocorticale, peut stagner, alors que des régions néocorticales qui ont été atteintes plus tardivement progresseront plus vite (Berron *et al.*, 2021). Par ailleurs, il existe une certaine variabilité entre les personnes atteintes d'une MA, quant aux régions les plus touchées par les ENF et la neurodégénérescence (Chen *et al.*, 2023 ; Long et Holtzman, 2019 ; Vogel *et al.*, 2021).

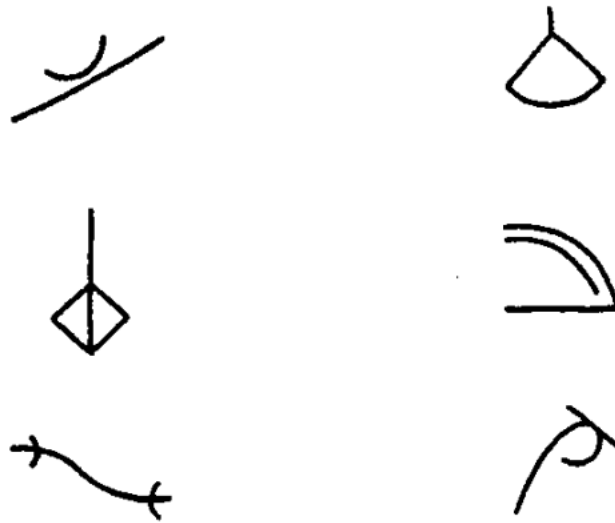
Ainsi, la variabilité topographique des marqueurs de la MA se reflèterait dans la variation des présentations cliniques, où, par exemple, une affection pariétale prépondérante s'accompagnerait préférentiellement d'un déclin visuospatial, alors qu'une atteinte au LTM favoriserait davantage l'apparition de troubles de la mémoire (Vogel *et al.*, 2021). Cette dernière situation est la plus fréquente dans la MA (Rountree *et al.*, 2007) et peut facilement être mise en évidence à partir de tâches de rappels libres ou de reconnaissances, surtout si elles impliquent une intégration contextuelle des items à mémoriser et à rappeler (Loewenstein *et al.*, 2018, 2021), une caractéristique propre au fonctionnement hippocampique décrit plus haut. Toutefois, les troubles de la reconnaissance sont également présents dans la MA même sans association contextuelle. Par exemple, lorsque les stimuli appris et les distracteurs partagent une similarité phonétique ou sémantique, on retrouve une plus grande difficulté à les différencier au cours d'une reconnaissance (Chasles *et al.*, 2023). Cette perte de spécificité de la mémoire pourrait provenir d'une difficulté du cortex parahippocampique, entorhinal et périrhinal à intégrer les caractéristiques différentielles d'un stimulus, ici auditives et sémantiques, ce qui limiterait donc la capacité à le reconnaître correctement. Ainsi, la perte mnésique liée à la MA surviendrait pour la mémoire visuelle et verbale. Sa sévérité et son profil varieraient en fonction des niveaux d'ENF dans l'hippocampe et dans le reste du LTM (Bocanegra *et al.*, 2021 ; Fernández Arias *et al.*, 2023 ; Kwan *et al.*, 2023).

Afin d'explorer différents aspects mnésiques liés au fonctionnement hippocampique et du LTM, nous avons fait le choix pour cette thèse d'utiliser deux tests bien connus en neuropsychologie, soit les RAVLT et AFLT. Le RAVLT est composé de stimuli verbaux ; une liste de quinze mots fréquents (rideau, tambour...) présentés séquentiellement et oralement au sujet (Rey, 1941). L'AFLT est quant à lui composé de stimuli visuels ; une série de quinze images abstraites difficilement verbalisables et présentées séquentiellement au sujet (Majdan *et al.*, 1996, figure 1.4). Comme l'AFLT a été développé pour être un homologue visuel du RAVLT, les deux tests emploient le même protocole d'apprentissage suivi d'un rappel immédiat, puis différé (après 20 minutes), par évocation (rappel libre) et par reconnaissance. Cependant, la comparaison est imparfaite puisque ces deux tests se distinguent aussi par la familiarité du stimulus, ce qui est un



avantage pour notre étude. En effet, les stimuli du RAVLT sont des mots familiers alors que les images de l'AFLT n'ont jamais été vues dans le passé. Cette différence est présumée affecter différemment le substrat neuronal nécessaire à la reconnaissance ; un stimulus familier doit être remis en contexte pour vérifier s'il a été appris durant le test ou non, alors que cela ne serait pas nécessaire pour reconnaître un stimulus non familier (Cowell et al., 2019). Cette particularité cruciale a été prise en compte pour l'élaboration des hypothèses de recherche.

Figure 1.4 : Exemples de stimuli contenus dans l'AFLT. Tiré de Majdan et al., 1996.



## CHAPITRE 2

### Problématique, objectifs et hypothèses

#### 2.1 Problématique

Nous avons vu que l'hippocampe est essentiel à la mémoire épisodique, notamment par sa capacité de réunir le stimulus (objet, individu...) et le contexte (environnement, moment...) en une représentation intégrée (O'Keefe et Nadel, 1978 ; Saksida et Bussey, 2010). Cette fonction impliquerait trois processus physiologiques complémentaires qui ont lieu dans différents scHPC. Ces trois processus ont toutefois été mis en évidence à partir d'études animale et il existe très peu d'évidences que leurs rôles seraient les mêmes chez l'humain.

Le premier de ces processus physiologiques, impliquant principalement le GD, procède à la séparation des représentations (pattern separation), permettant alors plusieurs représentations distinctes d'un même stimulus (Rolls, 1989). Ces multiples représentations permettraient une discrimination de stimuli ou d'expériences semblables, mais non identiques. Pensons par exemple au RAVLT, dans lequel chacun des mots de la liste possède déjà une ou plusieurs représentations mnésiques chez l'individu, car il s'agit de mots communs. Le nouveau contexte d'apprentissage de ces mots implique toutefois de former de nouvelles représentations qui seront alors distinctes de celles déjà présentes. Ceci permet d'éviter un chevauchement des représentations ou des expériences passées et ainsi clarifier les souvenirs spécifiques.

Le second processus physiologique implique CA3 et procède à la complétion des représentations (pattern completion), c'est-à-dire à l'activation complète d'une représentation mnésique à partir d'une stimulation partielle de celle-ci (Rebola *et al.*, 2017). Cette fonction permet d'établir des représentations intégrées de souvenirs épisodiques tels que le rappel d'évènements à partir des gens, des objets ou de l'environnement liés à ce souvenir. Dans une tâche telle que l'AFLT, les figures présentées sont abstraites et nouvelles pour l'individu, ce qui ne permet pas de se référer à une représentation mnésique préalable. L'encodage et le rappel pourraient cependant être facilités par ce processus de complétion à partir d'un détail, d'une portion, d'une forme particulière qui permettrait alors d'activer l'ensemble de la représentation.

Le troisième processus physiologique impliqué dans la représentation mnésique intégrée fait appel à CA1. Il permet plus précisément d'établir et reconnaître la familiarité de la conjonction entre un stimulus et son contexte (Larkin *et al.*, 2014). L'exemple du RAVLT illustre bien ce processus, car les mots sont familiers à l'individu, mais le contexte d'apprentissage de la liste est unique. Cette conjonction s'avère essentielle à l'exactitude du souvenir et pour rappeler ou reconnaître les mots appris des mots distracteurs (Cowell *et al.*, 2019). Toutefois, ce ne serait pas nécessairement le cas de la reconnaissance de l'AFLT, dont les stimuli sont nouveaux et sans représentation préalable ; ils pourraient être reconnus par discrimination sans être contextualisés.

Outre les considérations contextuelles et l'implication respectives du GD, de CA3 et de CA1, il est possible de s'intéresser à la latéralisation hémisphérique des scHPC chez l'humain pour le traitement des souvenirs verbaux, présumément localisé à gauche, et celui des souvenirs visuospatiaux, présumément localisé à droite (Frings *et al.*, 2008 ; Köhler *et al.*, 1998). À cet effet, le RAVLT et l'AFLT, développés comme tests de mémoire verbale et de mémoire visuelle respectivement, pourraient montrer une latéralisation différente lorsqu'on considère les différents scHPC. La première étude de cette thèse couvrira cette question, en plus des d'explorer les trois processus décrits plus haut.

La seconde étude de cette thèse est complémentaire à la première et s'intéresse aux changements structurels des scHPC au cours du temps. Une atrophie progressive survient avec l'avancement en âge, ciblant notamment le GD et le subiculum (Nadal *et al.*, 2020). En plus de cet effet lié au vieillissement, une atrophie accélérée de CA1 a été largement documentée dans la MA (de Flores *et al.*, 2015). Il est possible que ceci soit lié aux ENF, qui s'accumulent tout particulièrement dans CA1 et le prosubiculum (Braak et Del Tredici, 2020). En parallèle, cette progression des ENF est associée à un lent déclin mnésique, notamment en ce qui a trait aux souvenirs riches en contextes (Loewenstein *et al.*, 2018, 2021). Comme cette caractéristique mnésique relève de CA1 et que ce scHPC s'atrophie avec le vieillissement et dans la MA, il est possible qu'une relation puisse être directement établie entre l'atrophie de CA1, l'accumulation d'ENF et les perturbations de la mémoire contextuelle. Il s'agit là de questions qui n'ont pas été étudiées jusqu'à maintenant et sur lesquelles cette thèse se penchera.

## 2.2 Objectifs

Cette thèse cherche à vérifier les associations possibles entre les performances mnésiques, les volumes des schPC et l'accumulation cérébrale des ENF et plaques d'amyloïde  $\beta$ . Deux études complémentaires ont été réalisées sur 173 participants âgés de 55 à 85, avec ou sans trouble cognitif.

La première étude avait deux objectifs spécifiques : 1) vérifier les relations entre les volumes des schPC et les performances mnésiques au rappel libre et à la reconnaissance, dans les modalités verbale et visuelle ; 2) vérifier si les volumes des schPC diffèrent chez les participants selon qu'ils sont porteurs d'une forte ou d'une faible charge de plaques d'amyloïde  $\beta$  et d'ENF.

La seconde étude avait pour but d'étendre le second objectif de la première étude en y ajoutant de la granularité à plusieurs niveaux et en le liant à la mémoire. Une approche longitudinale a été utilisée sur deux ans, pour explorer la contribution respective et l'interaction possible des plaques amyloïdes et des ENF, sur l'atrophie des schPC et sur le déclin mnésique. Trois volets ont été couverts : 1) les liens possibles entre l'atrophie des schPC et la charge corticale des plaques amyloïdes ou des ENF ; 2) les liens possibles entre la charge corticale des plaques d'amyloïde  $\beta$  et des ENF ; 3) les médiations possibles par l'atrophie des schPC des liens connus entre la charge d'ENF hippocampique et le déclin mnésique.

## 2.3 Hypothèses

Nous avons émis les huit hypothèses suivantes concernant les deux études contenues dans cette thèse :

1. Considérant le rôle du GD dans la séparation des représentations mnésiques (Acsády et Káli, 2007) et l'importance d'un tel processus pour éviter l'interférence lors d'évocations des souvenirs, il y aura une association entre le volume de ce schPC et le rappel libre (évocation) aux tests de mémoire verbale (RAVLT) tout autant que de mémoire visuelle (AFLT). (étude 1, objectif 1)
2. Puisque CA2/CA3 est impliqué dans la complétion des représentations à partir de portions de celles-ci, et puisque l'AFLT, mais pas le RAVLT, est constitué de stimuli reconstituables à partir de fragments, le volume de CA2/CA3 devrait être associé au rappel libre du test de mémoire visuelle AFLT, mais pas du test de mémoire verbale du RAVLT. (étude 1, objectif 1)

3. Puisque CA1 est impliqué dans la familiarité ou la nouveauté d'un stimulus et son contexte, et puisque le RAVLT, mais pas l'AFLT est constitué de stimuli familiers, il est prédit que CA1 sera associé autant au rappel libre qu'à la reconnaissance du RAVLT, mais pas de l'AFLT. (étude 1, objectif 1)
4. La latéralisation hémisphérique relative de la mémoire verbale et de la mémoire visuelle suggère que nous trouverons des associations prépondérantes des tests verbal et visuel respectivement avec les volumes des schPC de l'hémisphère gauche et droit. (étude 1, objectif 1)
5. Compte tenu de l'accumulation de stigmates neuropathologiques de la MA avec le vieillissement normal, les volumes des schPC seront inversement proportionnels aux charges de plaques d'amyloïde  $\beta$  ou d'ENF. (étude 1, objectif 2 et étude 2, objectif 1)
6. Considérant que les ENF ont une toxicité locale et qu'ils se trouvent principalement dans CA1 et le prosubiculum, la progression sur deux ans de l'atrophie de CA1, du subiculum et de SRLM sera corrélée à la densité d'ENF hippocampiques. (étude 2, objectif 1)
7. Puisque la charge de plaques d'amyloïde  $\beta$  s'accompagne dans le temps d'une accumulation plus grande d'ENF dans le néocortex, sauf dans le LTM, une telle relation entre ces deux stigmates est attendue dans le néocortex, mais pas dans l'hippocampe, dans le cortex entorhinal et le cortex transentorhinal. (étude 2, objectif 2)
8. Étant donné le rôle des schPC dans la mémoire et de leur atrophie avec l'accumulation des stigmates de la MA, l'atrophie des schPC sur une période de deux ans devrait statistiquement médier le lien entre la charge d'ENF hippocampiques et le déclin mnésique sur deux ans. (étude 2, objectif 3)

## CHAPITRE 3

### Méthodes

Cette thèse inclut deux articles publiés qui décrivent en détail les méthodes utilisées. Par conséquent, le chapitre actuel se limitera à un sommaire sur le sujet et aux raisons qui ont motivé le choix des mesures et des variables.

Les données utilisées ont été tirées de la cohorte TRIAD (Translational Biomarkers in Aging and Dementia), dont la collecte a été faite indépendamment de cette thèse (Therriault *et al.*, 2020b). Lancée en 2017, cette cohorte compte maintenant plus de 400 personnes participantes. Ces personnes ont reçu une évaluation neuropsychologique complète, qui ont fait une IRM ainsi que des images TEP pour les ENF et les plaques d'amyloïde  $\beta$ , et qui ont offert des prélèvements sanguins et de liquide céphalorachidien. La cohorte comprend un sous-groupe de personnes jeunes (18 à 25 ans), mais la grande majorité est plus âgée (60 à 90 ans). Les aînés ont une variété de profils cognitifs : environ la moitié sont cognitivement sains ; un quart présente un TCL et le dernier quart souffre d'une maladie neurodégénérative clairement identifiable (MA, paralysie supranucléaire progressive, maladie de Parkinson, maladie des motoneurones, etc.). Dans cette thèse, nous avons sélectionné les participants âgés de 55 à 85 ans, identifiés comme étant normaux, avec un TCL ou avec une MA légère.

#### 3.1 Tests mnésiques

L'AFLT et le RAVLT, dont les stimuli ont été décrits à la [rubrique 1.3.5](#), suivent le même protocole. Dans un premier temps, quinze stimuli sont présentés un à un, après quoi on demande au participant de rappeler le plus grand nombre de stimuli possible. Cette présentation suivie d'un rappel est répétée à cinq reprises au total. Ces cinq présentations sont considérées comme une phase d'apprentissage. Par la suite, une seconde série de quinze stimuli est présentée, suivie d'un rappel. On demande ensuite au participant de rappeler les stimuli de la première série : c'est le rappel libre immédiat. De vingt à trente minutes plus tard, on demande au participant de rappeler à nouveau les stimuli de la première série : c'est le rappel libre différé. Celui-ci est suivi d'une reconnaissance différée. Dans cette dernière, on présente cinquante stimuli un par un et le participant doit identifier les stimuli provenant de la première série. Pour les besoins de cette thèse, nous avons spécifiquement considéré la reconnaissance et le rappel libre différés.

### 3.2 Imagerie par résonance magnétique

Les images acquises par IRM contiennent une séquence T1 à résolution isotrope de 1 mm. Ces images individuelles ont été utilisées pour ajuster vers un espace IRM standard, les images individuelles acquises par TEP. Toutefois, ces images T1 ne présentent pas une qualité et un contraste suffisants pour permettre une segmentation automatique précise des scHPC (Fischbach-Boulanger *et al.*, 2018). Pour cette raison, nous avons utilisé une séquence T2, qui présente un meilleur contraste dans l'hippocampe en plus d'avoir un voxel d'une dimension transversale de 0,7 mm. L'axe long (1 mm) des voxels est antéropostérieur, aligné sur l'axe long de l'hippocampe. Ainsi, la résolution des coupes coronales (0,7 x 0,7 mm), où se trouvent les détails anatomiques les plus fins de l'hippocampe, est optimale. En outre, ces coupes ne représentent qu'une partie centrale du cerveau ; par conséquent, les régions fronto-pariétales et occipitales n'y figurent pas. L'acquisition de cette image est ainsi plus rapide et moins susceptible de contenir des artéfacts liés au mouvement de la personne participante. L'image T2 est donc optimale pour la segmentation des scHPC.

#### 3.2.1 La segmentation des scHPC à partir de l'IRM

### 3.3 La définition des scHPC retenue

L'IRM ne permet pas de voir toutes les bordures des scHPC. Par exemple, la portion proximale de CA3 est impossible à identifier avec exactitude en raison de sa proximité et sa faible distinction par rapport au GD. De plus, les limites entre CA2 et CA1 ainsi qu'entre CA1 et le subiculum ne sont pas tout à fait visibles à l'IRM. La segmentation implique donc des inférences basées sur des repères anatomiques macroscopiques et géométriques. Ces repères sont choisis pour maximiser la fiabilité et la généralisabilité, tout en offrant une bonne correspondance entre les volumes réels et inférés des scHPC (Olsen *et al.*, 2019). Comme différents protocoles utilisent différents repères anatomiques, certains protocoles sous-estiment l'étendue du subiculum en alignant sa limite avec CA1 à la position du GD, alors que d'autres la surestiment en positionnant cette limite vis-à-vis du centre du GD (Yushkevich *et al.*, 2015). Ainsi, l'étendue des scHPC telle qu'évaluée *in vivo* varie d'un protocole de segmentation à l'autre, ce qui peut limiter la comparabilité des résultats.

La meilleure méthode pour faire de la segmentation des scHPC est manuelle. L'évaluateur identifie alors chaque scHPC, tranche par tranche, en fonction d'une procédure standard. Toutefois, Winterburn et ses collègues (2013) rapportent que de segmenter une seule image avec des voxels isotropes de 0,3 mm prend en moyenne 40 heures. Elle est donc difficilement applicable à grande échelle. C'est pour remédier à ce

problème que la segmentation automatique a été développée. Celle-ci emploie un algorithme pour identifier les scHPC d'une IRM en la faisant correspondre à une segmentation manuelle d'un atlas, soit une IRM comparable (Bartel *et al.*, 2019 ; Pipitone *et al.*, 2014). Dans les cas des méthodes plus avancées, l'opération est répétée à plusieurs reprises à l'aide de plusieurs atlas différents pour moyenner les segmentations faites à partir de chacun des atlas (Amaral *et al.*, 2018 ; Winterburn *et al.*, 2013). Cette segmentation doit ensuite faire l'objet d'un contrôle de qualité pour retirer ou corriger les images mal segmentées. Lorsque ces bonnes pratiques sont respectées, la segmentation automatique des scHPC présente une meilleure fiabilité test-retest que la segmentation manuelle (Bartel *et al.*, 2019). Dans la présente thèse, nous avons utilisé une segmentation automatique dont la qualité a ensuite été vérifiée. Les images de qualité jugée insatisfaisante ont été rejetées.

### 3.3.1 La définition des scHPC retenue

Pour les besoins de cette thèse, nous avons employé les cinq atlas de Winterburn et ses collègues (2013). Ceux-ci définissent cinq scHPC incluant : 1) CA1, 2) CA2/CA3, 3) les SRLM, 4) le DG, et 5) le subiculum. Notamment, la zone définie comme CA2/CA3 exclut la portion de CA3 au cœur du GD. Également, le critère géométrique délimitant CA2/CA3 et CA1 se trouve à l'intérieur des limites anatomiques de CA1, ce qui surestime donc le volume de CA2/3. Ensuite, le critère géométrique délimitant le subiculum est basé sur la limite médiane du GD. Le prosubiculum est ainsi inclus dans la zone identifiée comme CA1. Notons aussi que les SRLM comprennent en grande majorité les couches profondes de CA1 puisque ce dernier correspond à près des trois quarts du volume de la CA. Enfin, les faisceaux de matière blanche – l'alveus, le fornix et le fimbria - sont exclus de l'hippocampe à proprement parler. Comme les particularités de ces atlas sont reproduites dans les segmentations finales, celles-ci devront être prises en considération lors de l'interprétation des résultats.

Les atlas de Winterburn et ses collègues ont été utilisés par l'algorithme MAGeT pour établir une première segmentation des IRM. Cette segmentation est alors indépendante pour chaque hémisphère cérébral afin de conserver un maximum de données. En guise de rétroaction, nous avons ensuite défini 21 segmentations modèles, soit celles étant les mieux réussies, pour chaque hémisphère. MAGeT a employé ces segmentations modèles pour effectuer une nouvelle segmentation de chaque image. Cette méthode a permis d'améliorer grandement la qualité des segmentations et de diminuer le nombre de segmentations échouées. Finalement, les segmentations réussies ont permis d'extraire les volumes de chaque scHPC dans chaque hémisphère cérébral. Puisque l'espace intracrânien varie d'un individu à l'autre



et qu'il est déterminant pour le volume des régions cérébrales, nous avons ajusté les volumes des scHPC en fonction du volume intracrânien. Cela a notamment éliminé les différences entre les personnes de sexe masculin et féminin.

### 3.4 Données TEP

Les images TEP des plaques d'amyloïde  $\beta$  et d'ENF ont respectivement été acquises à l'aide des traceurs [ $^{18}\text{F}$ ]AZD4694 et [ $^{18}\text{F}$ ]MK6240. Ces images ont été préparées et transformées à l'aide d'une méthode standard en utilisant MincTools et *Advanced Normalization Tools* pour obtenir des images ajustées à la moyenne des images de l'*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) (voir la méthodologie des articles de cette thèse pour les détails de ce traitement). Cet espace standard permet à toutes les images d'être alignées dans un même espace stéréotaxique représentatif des personnes âgées. Ceci permet d'appliquer une région d'intérêt unique à toutes les images. Nous avons extrait les rapports standardisés de valeurs de captation (SUVR en Anglais) du [ $^{18}\text{F}$ ]MK6240 dans les régions cérébrales associées aux six stades de Braak (Braak et Braak, 1991). Ces stades couvrent le cortex transentorhinal (Braak I), l'hippocampe et le cortex entorhinal (Braak II), le cortex périrhinal, parahippocampique, fusiforme et lingual (Braak III), puis s'étendent dans la majorité des régions temporales, pariétales, cingulaires et frontales (Braak IV, V et VI). Nous avons également extrait les SUVR du [ $^{18}\text{F}$ ]AZD4694 dans une grande région néocorticale comprenant des régions préfrontales, cingulaires, temporales et pariétales considérées comme représentatives de la répartition des plaques d'amyloïde  $\beta$  dans la MA (Jack *et al.*, 2016).

Pour la première étude, les valeurs de [ $^{18}\text{F}$ ]AZD4694 néocorticales et de [ $^{18}\text{F}$ ]MK6240 en Braak II ont été dichotomisées pour identifier un groupe ayant une capture normale ou anormale du radiotraceur. La distinction de ces deux groupes a été déterminée lors d'études précédentes portant sur la cohorte TRIAD en ajoutant 2,5 écarts-types aux valeurs normales chez les jeunes adultes (18 à 25 ans).

Pour la seconde étude, les valeurs de [ $^{18}\text{F}$ ]AZD4694 et de [ $^{18}\text{F}$ ]MK6240 ont plutôt été considérées de manière continue. Puisque les valeurs élevées tendent à changer plus rapidement, nous avons calculé l'accumulation des stigmates neuropathologiques de la MA à partir de la différence entre les SUVR aux temps 1 et 2 divisée par la valeur au temps 1.

## CHAPITRE 4

### **Article 1 : Hippocampal subfield associations with memory depend on stimulus modality and retrieval mode**

Etienne Aumont<sup>1-3</sup>; Aurélie Bussy<sup>5,6</sup>; Marc-André Bedard<sup>1-4</sup>; Gleb Bezgin<sup>2-4</sup>; Joseph Therriault<sup>2-4</sup>; Melissa Savard<sup>2-4</sup>; Jaime Fernandez Arias<sup>2-4</sup>; Viviane Sziklas<sup>3</sup>; Paolo Vitali<sup>2,4</sup>; Nina Margherita Poltronetti<sup>2</sup>; Vanessa Pallen<sup>2</sup>; Emilie Thomas<sup>2</sup>; Serge Gauthier<sup>2-4</sup>; Eliane Kobayashi<sup>3,4</sup>; Nesrine Rahmouni<sup>2-4</sup>; Jenna Stevenson<sup>2-4</sup>; Cecile Tissot<sup>2-4</sup>; Mallar M. Chakravarty<sup>5-7</sup> & Pedro Rosa-Neto<sup>1-4</sup>

<sup>1</sup>NeuroQAM Research Centre, Université du Québec à Montréal (UQAM), Montreal, Canada ; <sup>2</sup>McGill University Research Centre for Studies in Aging, McGill University, Montréal, QC, Canada; <sup>3</sup>Montreal Neurological Institute, McGill University, Montréal, QC, Canada; <sup>4</sup>Department of neurology and neurosurgery, McGill University, Montréal, QC, Canada; <sup>5</sup>Cerebral Imaging Center, Douglas Research Center, Montreal, QC, Canada; <sup>6</sup>Computational Brain Anatomy (CoBrALab) Laboratory, Montreal, QC, Canada; <sup>7</sup>Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, QC, Canada.

#### 4.1 Résumé

L'atrophie hippocampique est une caractéristique bien connue du déclin mnésique lié à l'âge, et les schHPC peuvent contribuer différemment à ce déclin. Dans cette étude transversale, nous avons étudié les associations entre les volumes des schHPC et les performances dans les tâches de rappel libre et de reconnaissance mnésique de modalités verbales et visuelles chez des aînés sans démence.

Nous avons recueilli des IRM auprès de 97 participants droitiers (41 hommes) âgés de plus de 60 ans. Nous avons segmenté les hippocampes droit et gauche en 1) GD ; 2) CA2/CA3 ; 3) CA1 ; 4) SRLM ; et 5) subiculum. La mémoire a été évaluée à l'aide de tâches verbales de rappel libre et de reconnaissance, ainsi que de tâches visuelles de rappel libre et de reconnaissance. La présence significative des ENF hippocampiques et de l'amyloïde  $\beta$  ont respectivement été évaluées à l'aide des traceurs TEP [ $^{18}\text{F}$ ]MK6240 et [ $^{18}\text{F}$ ]AZD4694.

Les performances de rappel libre verbal et de reconnaissance verbale étaient positivement associées aux volumes du CA1 et du SRLM. Le rappel libre verbal et le rappel libre visuel étaient positivement corrélés avec le GD droit. Le rappel libre visuel, mais pas le rappel libre verbal, était également associé au CA2/CA3 droit. La reconnaissance visuelle n'était pas significativement associée à un quelconque volume hippocampique. La présence significative des ENF hippocampiques, mais pas celle de l'amyloïde  $\beta$ , était associée à de plus faibles volumes de GD, CA2/CA3 et SRLM.

Nos résultats suggèrent que les performances mnésiques sont liées à des schHPC spécifiques. CA1 semble contribuer à la modalité verbale, indépendamment du mode de récupération en rappel libre ou en reconnaissance. En revanche, le GD semble impliqué dans le rappel libre, indépendamment de la modalité verbale ou visuelle. Ces résultats appuient l'idée que le GD joue un rôle primordial dans l'encodage des attributs distinctifs d'un stimulus. Ils laissent croire que CA2/CA3 pourrait jouer un rôle dans la récupération d'un souvenir visuel à partir de l'un de ses fragments. Dans l'ensemble, nous montrons que la segmentation des schHPC peut être utile pour détecter les changements précoces de volume et pour améliorer notre compréhension des rôles des schHPC dans la mémoire.

Mots clés : Hippocampus; Alzheimer's disease; Ageing; Memory; Automatic segmentation

## 4.2 Résumé graphique

Figure 4.1 : Résumé graphique

MRIs from 97 non-demented older adults → Automatic hippocampal subfield segmentation

Significant associations between hippocampal subfield volumes and memory depending on stimulus modality

Visual → **Right cornu ammonis 2 & 3**

Verbal → **Bilateral Cornu ammonis 1 & Strata radiatum, lacunosum & moleculare**

+

Significant associations between hippocampal subfield volumes and memory depending on retrieval mode

Free recall → **Right cornu ammonis 4 & dentate gyrus**

Recognition → No additional association

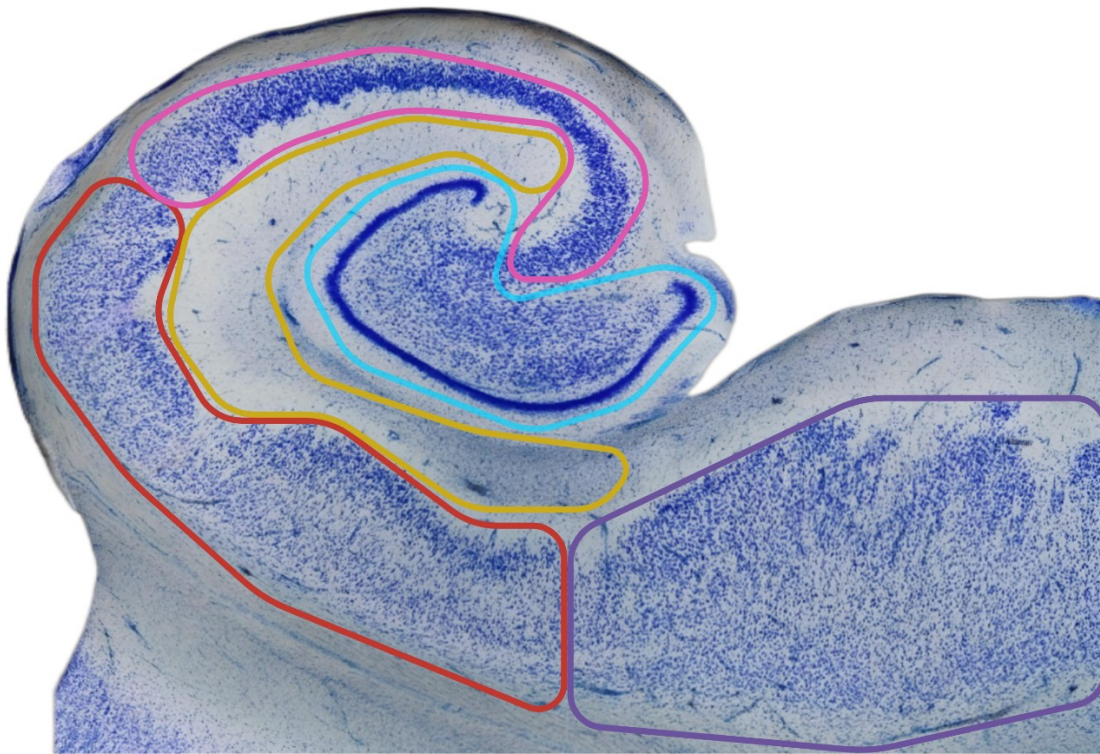


Image of coronal hippocampal slice adapted from: Montero-Crespo et al., 2020. Three-dimensional synaptic organization of the human hippocampal CA1 field, eLife. <https://doi.org/10.7554/eLife.57013>

### 4.3 Introduction

The hippocampus has been the focus of multiple studies on memory function and dysfunction (Šimić *et al.*, 1997). Hippocampal neuronal loss is observable with ageing and is detectable in presymptomatic Alzheimer's disease (AD), with specific subfields being more severely affected than others (Bobinski *et al.*, 1997 ; Csernansky *et al.*, 2005 ; Hsu *et al.*, 2015). Subdividing the hippocampus based on subfields was previously found useful in predicting AD symptomatology and neuropathology severity (Coupé *et al.*, 2015a ; Khan *et al.*, 2015). However, how changes in hippocampal subfields affect cognitively unimpaired individuals remains to be elucidated (Bussy *et al.*, 2021a). Although some studies have found age-related volume reduction in cornu ammonis 1 (CA1) and subiculum subfields (Daugherty *et al.*, 2016 ; Wolf *et al.*, 2015), others have not confirmed these findings but have instead found atrophy of the strata radiatum lacunosum and moleculare (SRLM), corresponding to the deepest layers of the CA (Amaral *et al.*, 2018 ; Bussy *et al.*, 2021b). Such inconsistency might be due to different methods of subfield segmentation (Lam *et al.*, 2021 ; Yushkevich *et al.*, 2015). For example, CA2, CA3 and the dentate gyrus (DG) are sometimes pooled together, while other studies consider them separately.

From a functional perspective, the hippocampus is believed to integrate and consolidate the memories' contextual information (i.e. spatial, temporal and multimodal information) (Cowell *et al.*, 2019 ; O'Keefe et Nadel, 1978). List learning of words may be an example of hippocampal involvement through these processes, since new contextual information is attributed to familiar stimuli (Ono *et al.*, 2021). However, the level of hippocampal recruitment is expected to differ depending on the significance of the contextual information: free recall tasks, requiring richer contextual cues, are anticipated to elicit greater hippocampal involvement compared to recognition tasks (Cowell *et al.*, 2019). Additionally, memory acquisition of verbal and visuospatial material is thought to be processed asymmetrically between the left and right hippocampi (Frings *et al.*, 2008 ; O'Regan et Serrien, 2018 ; Wada et Rasmussen, 1960). However, this distinction is inconsistent, as in several instances, verbal memory has been shown to involve both hemispheres (Bonner-Jackson *et al.*, 2015 ; Köhler *et al.*, 1998). Therefore, the roles of the right and left hippocampi in verbal and visual memory processing remain unclear. One explanation may lie in the selective involvement of hippocampal subfields, rather than a contribution from the entire hippocampus. Indeed, memory acquisition of stimuli from different modalities – either visual or verbal – might depend on subfields' structural integrity in one or both hippocampi. Moreover, as memory retrieval can be measured via free recall or recognition, it is possible that such retrieval modes might be dependent on distinct subfield circuitry.

To test this framework, the primary aim of this study was to investigate the associations between lateralised hippocampal subfield volumes and performance obtained in both verbal and visual memory tasks, measured with free recall and recognition. Based on the previous evidence described above, verbal memory measures were hypothesized to be positively correlated with subfields from both hemispheres. In contrast, the putatively more asymmetric visual memory measures were hypothesized to be positively associated with the right hemisphere subfields. In addition, recollection from free recall and from recognition was expected to be correlated with different subfields, given the hippocampal involvement in context-dependent memory. A secondary aim of this study was to investigate if the occurrence of AD neuropathological changes (tau and amyloid- $\beta$  accumulation) could be associated with significantly smaller hippocampal subfield volumes. Hippocampal subfield volumes were expected to be lower in pathophysiologically-laden individuals, especially for the CA1 and SRLM subfields known to be affected early in AD (Braak *et al.*, 2011 ; Braak et Braak, 1991).

For this purpose, brain MR images of elderly individuals without dementia were segmented to extract hippocampal subfield volumes (Chakravarty *et al.*, 2013). These volumes were analysed in conjunction with performance in both verbal and visual memory tasks. To address the secondary aim, positron emission tomography (PET) imaging was performed on each participant using amyloid- $\beta$  and tau radioligands.

## 4.4 Materials and methods

### 4.4.1 Participants

The cross-sectional data used in the current study originated from the Translational Biomarkers in Aging and Dementia (TRIAD) cohort. Based in Montreal, Canada, TRIAD was launched in 2017 to study AD and other neurodegenerative pathologies from preclinical stages to later stages of dementia. It includes various biomarkers, genotyping, PET tracers, MRI techniques, and clinical and neuropsychological assessments, ensuring optimal diagnosis (Therriault *et al.*, 2020a). Each participants' informed consent was obtained according to the Declaration of Helsinki, and the local ethical committee approved the protocol. Within a one-year interval, the participants had undergone the required high-resolution T2-weighted (T2w) MRI scan as well as the PET scans with amyloid- $\beta$  tracer [ $^{18}\text{F}$ ]NAV4694 and tau tracer [ $^{18}\text{F}$ ]MK6240, in addition to a full neuropsychological assessment and *APOE* genotyping. Participants with missing data or with MRI of low quality were excluded from this study. As a result, 114 right-handed elderly

participants (age range 61–84, mean: 72) either cognitively unimpaired or mild cognitively impaired were selected.

#### 4.4.2 MR imaging

All participants had an MRI using a T2w 2D turbo spin-echo sequence (TR : 14 410 ms ; TE : 79 ms ; FoV: 256 mm; Flip angle: 120°), acquired on a 3T Siemens Magnetom Prisma scanner located at the Montreal Neurological Institute. Images were composed of 67 1 mm-thick coronal slices with a 24.8° tilt to follow the long axis of the hippocampus. Anisotropic voxels ( $.7 \times .7 \times 1\text{mm}$ ) resulted in a high-resolution coronal image of the middle of the antero-posterior axis of the head. T2w images were preferred over T1w images for hippocampal segmentations due to their better contrast between hippocampal subfields (Fischbach-Boulanger *et al.*, 2018). Additionally, a T1w MRI using Ultrafast Gradient Echo 3D sequence (TR : 2300 ms ; TE : 2,96 ms ; FoV: 256 mm; Flip angle: 9°) with 1mm isotropic voxels was collected. T1w images were used for initial template registration before using the T2w images for the segmentation. Quality checks for motion artefacts, as per the protocol described by Bedford and colleagues, (2020) were performed by a single rater. A rating of 1 or 2 out of a 4-point scale (1 being excellent and 4 being very poor) was required for T2w and T1w scans to be considered of good quality and be included in the study (see [https://github.com/CoBrALab/documentation/wiki/Motion-Quality-Control-\[QC\]-Manual](https://github.com/CoBrALab/documentation/wiki/Motion-Quality-Control-[QC]-Manual) for examples). Motion artifacts were more salient in T2w images due to the higher resolution and later acquisition period, with a rejection rate of ~30%.

We used the minc-bpipe-library pipeline (<https://github.com/CobraLab/minc-bpipe-library>) to preprocess T1w images for N4 bias field correction (Tustison *et al.*, 2010) and to use BEaST (Eskildsen *et al.*, 2012) for brain extraction and for obtaining the total intracranial volume (TIV, comprising intracranial cerebrospinal fluid, white and grey matter).

#### 4.4.3 Hippocampal segmentation

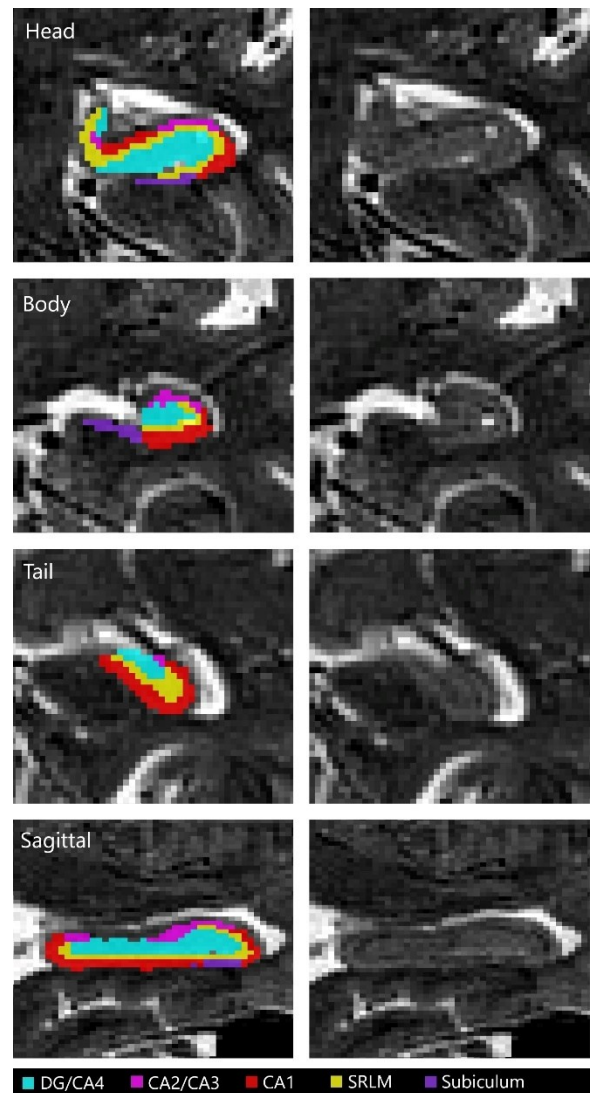
Hippocampal subfields were automatically segmented using the Multiple Automatically Generated Templates algorithm (MAGeT-Brain). Using the Winterburn and colleagues (Amaral *et al.*, 2018 ; 2013) atlases, we identified five regions in each hemisphere, including (1) dentate gyrus and CA4 (DG/CA4); (2) CA2 and CA3 (CA2/CA3); (3) CA1; (4) SRLM; and (5) subiculum. These atlases were defined based on five ultra-high-resolution MRIs from which both hippocampi were manually segmented into the five regions

mentioned above. A modified version of the protocol published by Pipitone and colleagues(2014) allowed the segmentation of the higher-resolution T2w slabs using the corresponding whole-brain T1w images to facilitate the segmentation (Bussy *et al.*, 2021a, 2021b). When used on the T1w images alone with the original protocol, the Dice's Similarity Coefficients with manual segmentation were previously found to be between 0.55 and 0.65 in CA1, DG/CA4 and subiculum subfields (Pipitone *et al.*, 2014).

Hippocampal subfield segmentation was performed in two steps. First, to select the best template brains, MAgE-T-Brain coregistered the five atlas brains to each participant's image and applied the same transformation on their corresponding subfield segmentation. This allowed for each voxel to be labelled. This labelling generated five hippocampal segmentations – one per atlas – for a given T2w image. These five segmentations were unified into a single segmentation for each participant using a majority vote approach. A single rater then manually inspected each participant's segmentation to select 21 of the best segmented brains to be used as templates. These 21 templates were chosen based on a balance between high segmentation quality and good participant representativity with the sample demographic features.

In the second step, the 21 selected brains were used as templates—each with five segmentations defined from the atlases—were coregistered to each participant's image, producing 105 segmentations per participant (5 atlases x 21 templates). These 105 segmentations were combined to obtain one final unified segmentation per participant through a majority vote (Figure 2.2). A single rater assessed the unified segmentations for

Figure 4.2: An example of hippocampal segmentation resulting from the MAgE-T-Brain algorithm over a T2-weighted MRI from a TRIAD subject. A sagittal slice and coronal slices of the hippocampus head, body and tail are displayed with and without a subfield mask overlay. CA = Cornu ammonis; DG = Dentate gyrus; SRLM = Strata radiatum, lacunosum and moleculare.





quality control, and hippocampal volumes were extracted from the labels for later analyses. Before any statistical analyses, all hippocampal volumes were adjusted for TIV through a linear model regression. TIV is an essential covariate when investigating brain structure volumes, as a smaller hippocampal volume might stem from a smaller TIV instead of a specific atrophy.

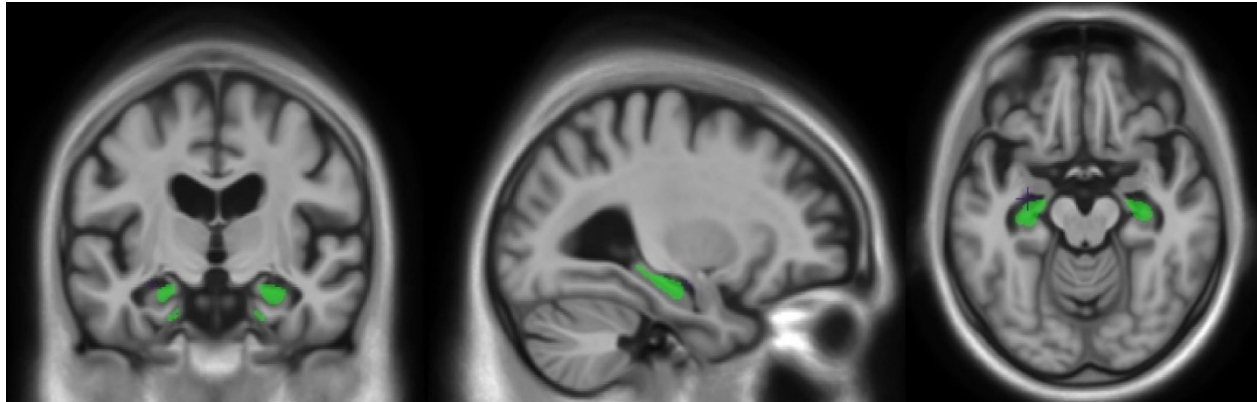
#### 4.4.4 Amyloid- $\beta$ and tau-PET imaging

All participants had a brain PET scan with [ $^{18}\text{F}$ ]MK-6240, a tracer with adequate specificity for tau neurofibrillary tangles.(Aguero *et al.*, 2019 ; Betthausen *et al.*, 2019) They also had amyloid- $\beta$  plaques imaging performed with the [ $^{18}\text{F}$ ]AZD4694 (otherwise known as [ $^{18}\text{F}$ ]NAV4694) tracer. PET data were acquired with a Siemens High Resolution Research Tomograph (HRRT) (point-spread function of 2.4mm full-width half-maximum). [ $^{18}\text{F}$ ]MK-6240 images were acquired 90-110 minutes post-injection, and the [ $^{18}\text{F}$ ]AZD4694 images were acquired 40-70 minutes post-injection. Images were reconstructed with the ordered subset expectation maximisation algorithm on a 4-dimensional volume with 300-second frames (four frames for [ $^{18}\text{F}$ ]MK-6240 and six frames for [ $^{18}\text{F}$ ]AZD4694) (Pascoal *et al.*, 2018). Following each PET scan, a 6-minute transmission scan was conducted with a rotating point of  $^{137}\text{Cs}$  source for attenuation correction. Images underwent corrections for dead time, decay, random, and scattered coincidences.

We obtained PET image transformation matrices from linear PET registration to the bias field corrected T1w image space. In parallel, T1w images were linearly and nonlinearly registered to the ADNI template space. These transformations were concatenated and applied to the PET image using Advanced Normalization Tools.(Avants *et al.*, 2011) PET images were spatially smoothed using an 8mm full-width half-maximum Gaussian kernel. Standardised uptake value ratio (SUVR) maps were generated using the inferior cerebellar grey matter as a reference region for [ $^{18}\text{F}$ ]MK6240 images and the whole cerebellar grey matter as a reference region for [ $^{18}\text{F}$ ]AZD4694 scans (Cselényi *et al.*, 2012 ; Pascoal *et al.*, 2018). We obtained global amyloid-PET signal on average SUVRs from the precuneus, prefrontal, orbitofrontal, parietal, temporal, anterior, and posterior cingulate cortices (Jack *et al.*, 2017). Participants were categorised as either amyloid- $\beta$  positive (A+) or negative (A-) based on a threshold that has been validated specifically for [ $^{18}\text{F}$ ]AZD4694 scans using data from the same cohort (SUVR > 1.55) (Jack *et al.*, 2016 ; Therriault *et al.*, 2021). We established hippocampal tau positivity (T+) or negativity (T-) based on the average SUVR in the Braak stage II area (Figure 2.3), surpassing a threshold established in a previous TRIAD study (SUVR> 0.9940) (Pascoal *et al.*, 2020b). We chose Braak stage II as it is mostly contained within the

hippocampus while attained at an early stage, with abnormalities preceding cognitive decline (Pascoal *et al.*, 2020b). This ROI is mostly made up of the hippocampus body and the posterior half of the head, with a smaller cluster situated within the entorhinal cortex.

Figure 4.3: Braak stage II region (green) over the ADNI template image (greyscale). This mask was used to extract [18F]MK-6240 uptake to classify subjects as either tau positive or negative.



#### 4.4.5 Montreal Cognitive Assessment

General cognitive status was assessed using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), a well-validated and widely used cognitive test for the screening of dementia and cognitive impairment (range 0–30, with 30 being a perfect score) (Nasreddine *et al.*, 2005). One point was added to the scores of participants with less than 13 years of education, as suggested by the authors of this scale (Nasreddine *et al.*, 2005).

#### 4.4.6 Memory assessment

Memory was assessed using Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) and Aggie Figures Learning Test (AFLT) scores. The RAVLT consists of reading aloud a series of 15 commonly used words (list A) at a rate of one word per second. Immediately after the list has been read, participants are requested to repeat as many words as they can remember. Five trials are performed using the same words in the same order. This is followed by a list B trial, comprising different words, followed by a trial where the participants attempt to produce list A without it being read beforehand. Thirty minutes later, participants are asked to recollect list A (delayed free recall) (Rey, 1941). Immediately after this, a delayed recognition trial (RAVLT-R) is administered, presenting a list of 50 words orally, one by one, to the participant, who must judge whether or not they were in list A. Except for the delayed recognition trial, the AFLT follows the same structure through the visual presentation of simple abstract figures, with participants being asked to draw

their answers (Majdan *et al.*, 1996). The visual recognition trial (AFLT-R) consists of 50 figures presented one by one, with the subjects being asked to classify items as either from one of the previous series or from a distractor series (items that had never been presented before). The images used in the AFLT are designed not to be easily verbalised, so mental images are the most efficient way of memorising them. Due to their unique nature, they are not expected to be familiar to participants before completing the task.

Delayed free recall performance was defined as the number of words or figures successfully recalled after a 30-minute delay (ranging from 0–15, with 15 being a perfect recall), also known as trial 7 (RAVLT7 and AFLT7). To account for both false recognitions (distractors) and correct recognitions during recognition trials, we calculated the discrimination index ( $d'$ ) between the learned and distractor lists according to the signal detection theory (Stanislaw et Todorov, 1999). In the case of the AFLT-R, we calculated  $d'$  for series A and B separately. However, only the  $d'$  for list A could be calculated for the RAVLT-R. A negative  $d'$  indicated a higher detection rate for the distractors than for the learned stimuli. These instances were cases where no learning had occurred and were therefore not included in the analyses. Based on average scores from trials 1 through 7, both RAVLT and AFLT displayed similar learning rates, suggesting that similar levels of encoding and consolidation were achieved in both modalities.

#### 4.4.7 Statistical analyses

We conducted all statistical analyses with RStudio, version 2021.9.1.372 (RStudio Team, 2020), using two-tailed  $p=0.05$  as a statistical significance threshold. As a measure of correction for multiple comparisons, we adjusted the  $p$ -values using the Benjamini–Hochberg false discovery rate (FDR) procedure for each analysis group (Benjamini et Hochberg, 1995). Those corrected  $p$ -values are reported in the results as  $p_{\text{corr}}$ . To improve the correspondence of data visualisation to the statistical analyses, adjusted values, which were obtained by adding the mean to the residuals from covariate regressions, are depicted in all the figures.

Semi-partial regressions were performed associating RAVLT7 and AFLT7 scores with each hippocampal volume, using age, years of education and sex as covariates, and TIV was used as a specific covariate for subfield volumes. We included demographic covariates because of the differential impact that age, sex and years of education might have on neuropsychological test performance and the levels of brain atrophy. An FDR procedure was performed on all 20 results from these analyses. In addition, we performed semi-partial regressions associating three recognition measures with hippocampal volumes: RAVLT-R  $d'$ , AFLT-

R series A d' and AFLT-R series B d' using age, years of education and sex as covariates. FDR was applied independently for results from each three recognition measures because they were obtained from distinct protocols. The asymmetry of associations was assessed with a paired t-test comparing left and right standardised  $\beta$  estimates on each set of analyses.

We performed two sets of ANCOVAs, comparing the hippocampal subfield volumes of 1) A+ with A- and 2) T+ with T- individuals. Since both categorisations are largely overlapping, a single FDR procedure was used on all 20 results to limit type 1 error inflation. We used age, years of education, presence of *APOE  $\epsilon 4$* , and TIV as covariates. We verified normality using the Shapiro test, homogeneity of variance using  $F_{\max}$  ratios and multicollinearity using variance inflation factor. Adjusted standardised mean differences (SMD) were used as measures of effect sizes. 95% confidence intervals for all effect size measures can be found in supplementary materials. Group comparisons on continuous dependent demographic and cognitive variables (age, years of education, MoCA, TIV, RAVLT and AFLT) were conducted using t-tests to verify group differences. Comparisons on categorical variables (*APOE  $\epsilon 4$* , sex) were conducted using Chi-squared tests.

Based on a previous study, we anticipated that the standardized  $\beta$  values of partial regressions between memory scores and subfield volumes would be approximately 0.35 (Huang *et al.*, 2022). Given an alpha of 0.01 (to account for FDR correction), a sample size of 85 was determined to achieve a statistical power of 80%.

#### 4.4.8 Data availability

Anonymised data will be shared upon request to the study's senior author from a qualified academic investigator for replicating the procedures and results presented in this article. Any data and materials that can be shared will be released via a material transfer agreement. Data are not publicly available due to information that could compromise the privacy of research participants, and the script used for data analyses may be found among the supplementary materials. Related documents, including study protocols and informed consent forms, can also be made available upon request (<https://triad.tnl-mcgill.com/contact-us/>).

## 4.5 Results

### 4.5.1 Demographic data

After proceeding with hippocampal segmentation, we excluded the participants' data extracted from poor quality segmentations from our database, with left and right volume quality being treated independently. This resulted in a total of 97 individuals with either or both hippocampal segmentation data available (left:  $N = 77$ , right:  $N = 89$ ). Among the 97-participant sample, we identified 35 *APOE*  $\epsilon 4$  carriers, 30 A+ and 34 T+ individuals. There were 54 A-T-, 13 A-T+, 9 A+T- and 21 A+T+. See table 4.1 for a demographic and cognitive data summary.

Table 4.1: Demographic and cognition table

|                                   | Average (standard deviation) [min, max] | Amyloid-based categorization |                            |          | Tau-based categorization   |                            |          |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------|----------------------------|----------------------------|----------|
|                                   |                                         | A+                           | A-                         | <i>p</i> | T+                         | T-                         | <i>p</i> |
| N                                 | 97                                      | 30                           | 67                         | NA       | 34                         | 63                         | NA       |
| Age                               | 71.8 (5.0)<br>[61, 84]                  | 73.3 (4.7)<br>[65, 84]       | 71.1 (5.0)<br>[61, 82]     | .039*    | 73.2 (4.5)<br>[65, 82]     | 71.0 (5.1)<br>[61, 84]     | .031*    |
| Education (years)                 | 15.4 (3.8)<br>[6, 26]                   | 15.3 (3.8)<br>[6, 25]        | 15.4 (3.8)<br>[7, 26]      | .935     | 15.4 (4.0)<br>[7, 26]      | 15.4 (3.8)<br>[6, 25]      | .999     |
| Sex (female)                      | 56 (57.7%)                              | 18 (60%)                     | 38 (56.7%)                 | .936     | 18 (52.9%)                 | 38 (60.3%)                 | .627     |
| <i>APOE</i> $\epsilon 4$ carriers | 35 (36.1 %)                             | 14 (46.7 %)                  | 21 (31.3 %)                | .221     | 18 (52.9 %)                | 17 (27 %)                  | .020*    |
| MoCA                              | 27.1 (2.3)<br>[19, 30]                  | 25.9 (2.8)<br>[19, 30]       | 27.6 (1.9)<br>[22, 30]     | .003*    | 26.3 (2.6)<br>[19, 30]     | 27.5 (2.1)<br>[21, 30]     | .021*    |
| Number of MCI                     | 26 (26.8%)                              | 18 (60%)                     | 8 (11.9%)                  | .000*    | 16 (47.1%)                 | 10 (15.9%)                 | .002*    |
| RAVLT7                            | 9.7 (3.7)<br>[0, 15]                    | 7.3 (4.0)<br>[0, 14]         | 10.8 (3.1)<br>[0, 15]      | .000*    | 8.5 (4.1)<br>[0, 15]       | 10.4 (3.4)<br>[0, 15]      | .028*    |
| AFLT7                             | 9.7 (3.8)<br>[0, 15]                    | 8.0 (3.6)<br>[0, 14]         | 10.4 (3.6)<br>[0, 15]      | .003*    | 8.8 (4.0)<br>[0, 15]       | 10.2 (3.6)<br>[0, 15]      | .095     |
| TIV (cm <sup>3</sup> )            | 1350 (124)<br>[1078, 1698]              | 1369 (133)<br>[1097, 1660]   | 1340 (120)<br>[1078, 1698] | .306     | 1361 (129)<br>[1097, 1660] | 1342 (122)<br>[1078, 1698] | .468     |
| *: significant at $p < .05$       |                                         |                              |                            |          |                            |                            |          |

### 4.5.2 Hippocampal subfield volumes and memory performance

Verbal and visual modalities, as well as free recall and recognition, were differently associated with hippocampal subfields. RAVLT7 was significantly and positively correlated with the bilateral CA1 (right:  $\beta = 0.372$ ;  $p_{\text{corr}} = 0.016$ ; left:  $\beta = 0.292$ ;  $p_{\text{corr}} = 0.050$ ), the bilateral SRLM (right:  $\beta = 0.299$ ;  $p_{\text{corr}} = 0.044$ ; left:  $\beta$

= 0.328;  $p_{\text{corr}} = 0.044$ ), and the right DG/CA4 ( $\beta = 0.255$ ;  $p_{\text{corr}} = 0.050$ ) subfield volumes (Figure 4.4 & supplementary table 1). RAVLT-R d' was positively correlated with the bilateral CA1 (right:  $\beta = 0.341$ ;  $p_{\text{corr}} = 0.016$ ; left:  $\beta = 0.293$ ;  $p_{\text{corr}} = 0.043$ ) as well as the left SRLM ( $\beta = 0.326$ ;  $p_{\text{corr}} = 0.022$ ) subfield volumes (Figure 4.5 & Supplementary table 2). In contrast, the AFLT7 scores significantly and positively correlated with the right DG/CA4 ( $\beta = 0.271$ ;  $p_{\text{corr}} = 0.047$ ) and the right CA2/CA3 ( $\beta = 0.254$ ;  $p_{\text{corr}} = 0.050$ ) subfield volumes (Figure 4.6 & supplementary table 3). Neither AFLT-R d' for series A nor series B were significantly correlated with subfield volumes (Figure 4.7 and 2.8 & supplementary table 4 and 5).

To verify the asymmetry of these associations, we compared the regression sizes between memory performance and subfield volumes between each hemisphere. We found no asymmetry of the regressions between subfield volumes and either RAVLT7 scores (Left mean  $\beta = 0.230$ ; Right mean  $\beta = 0.244$ ;  $t [8] = 0.246$ ,  $p = 0.812$ ) and RAVLT-R d' (Left mean  $\beta = 0.232$ ; Right mean  $\beta = 0.194$ ;  $t [8] = 1.091$ ,  $p = 0.337$ ). In contrast, regressions of AFLT scores with subfield volumes were significantly stronger in the right hemisphere with the AFLT7 (Left mean  $\beta = 0.075$ ; Right mean  $\beta = 0.204$ ;  $t [8] = 2.865$ ,  $p = 0.021$ ) and the AFLT-R series A d' (Left mean  $\beta = -.124$ ; Right mean  $\beta = 0.062$ ;  $t [8] = 4.854$ ,  $p = 0.001$ ). The latter was particularly distinct from other results due to trends towards negative regressions with the left hemisphere driven by the left CA2/CA3 ( $\beta = -.208$ ) and the left DG/CA4 ( $\beta = -.177$ ) subfield volumes (Figure 4.7). Regressions with the series B d', were neither negative nor asymmetric (Left mean  $\beta = -.015$ ; Right mean  $\beta = 0.040$ ;  $t [8] = 1.084$ ,  $p = 0.310$ ).

#### 4.5.3 Amyloid- $\beta$ and tau group comparisons

We did not find any significant difference between A+ and A- participants in terms of TIV, years of education, sex and *APOE*  $\epsilon 4$  carrying frequency. A+ participants were significantly older than A- participants, with poorer cognition scores on the MoCA, RAVLT7 and AFLT7 scores (see Table 2.1). We did not find significant subfield volume differences between A+ and A- participants (Figure 4.9 & Supplementary table 6).

Figure 4.4: Representation of semi-partial regressions between hippocampal subfield volumes and delayed verbal free recall performance (RAVLT7). Data were adjusted for age, sex, years of education and total intracranial volume. Left subfield N = 77, right subfield N = 89. Displayed p-values are FDR-corrected.  $\beta$  = standardized semi-partial regression coefficient; CA = Cornu ammonis; DG = Dentate gyrus; SRLM = Strata radiatum, lacunosum and moleculare.

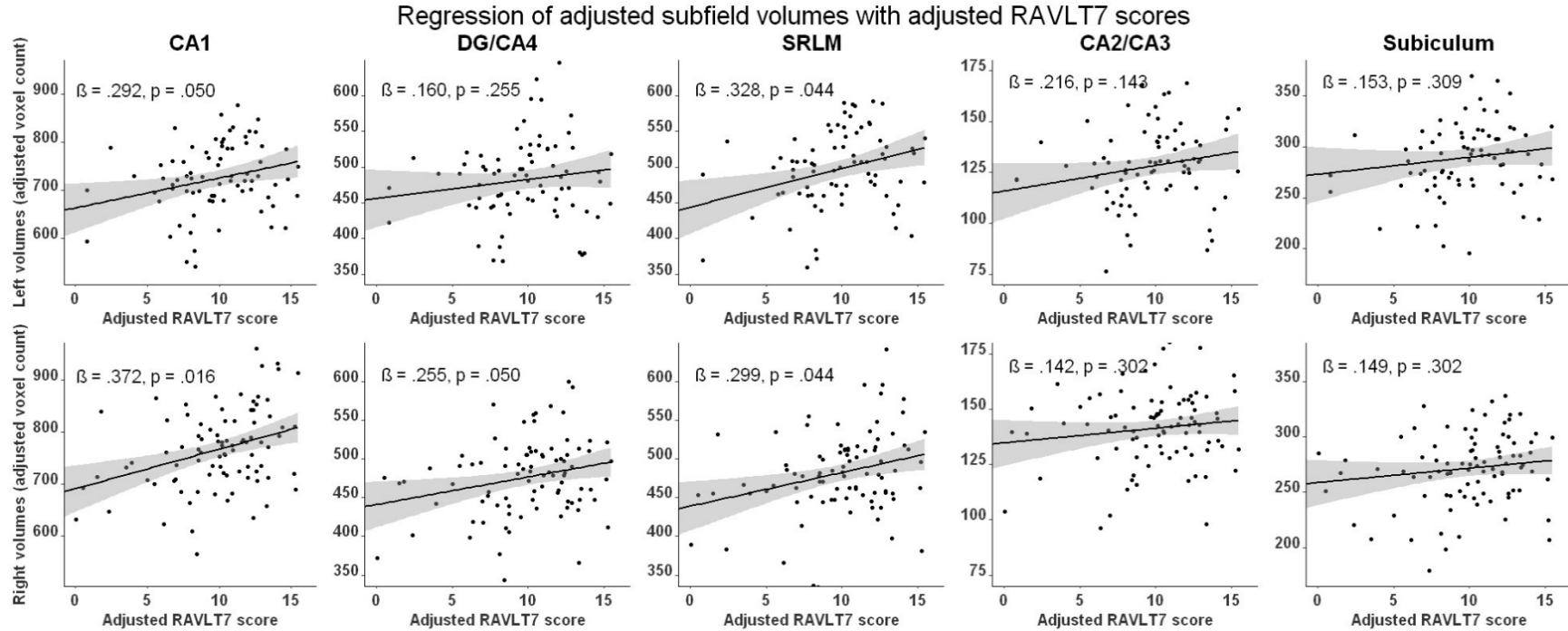


Figure 4.5: Representation of semi-partial regressions between hippocampal subfield volumes and delayed verbal recognition (RAVLT-R) discrimination index ( $d'$ ). Data were adjusted for age, sex, years of education and total intracranial volume. Left subfield  $N = 77$ , right subfield  $N = 89$ . Displayed p-values are FDR-corrected.  $\beta$  = standardized semi-partial regression coefficient; CA = Cornu ammonis; DG = Dentate gyrus; SRLM = Strata radiatum, lacunosum and molecularare.

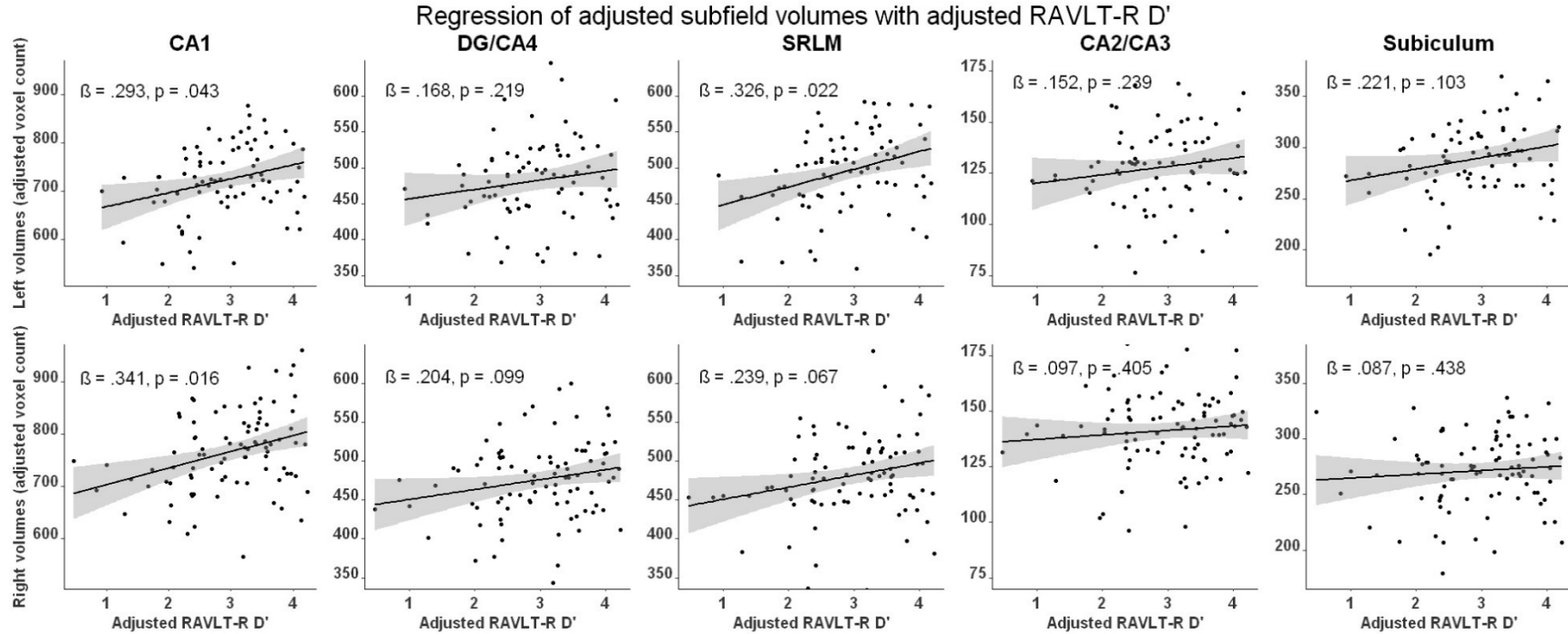




Figure 4.6: Representation of semi-partial regressions between hippocampal subfield volumes and delayed visual free recall performance (AFLT7). Data were adjusted for age, sex, years of education and total intracranial volume. Left subfield N = 77, right subfield N = 89. Displayed p-values are FDR-corrected.  $\beta$  = standardized semi-partial regression coefficient; CA = Cornu ammonis; DG = Dentate gyrus; SRLM = Strata radiatum, lacunosum and moleculare.

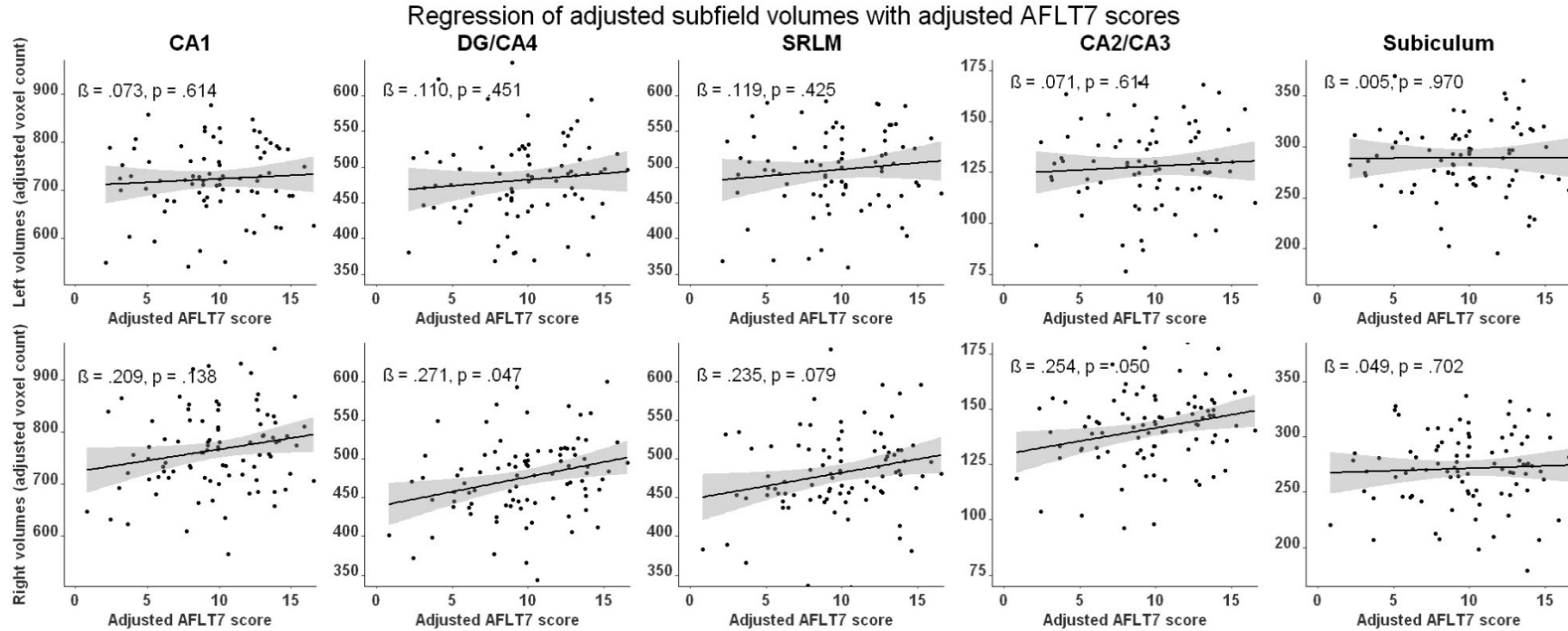


Figure 4.7: Representation of semi-partial regressions between hippocampal subfield volumes and delayed visual recognition (AFLT-R) discrimination index for series A ( $d'$ ). Data were adjusted for age, sex, years of education and total intracranial volume. Left subfield  $N = 77$ , right subfield  $N = 89$ . Displayed  $p$ -values are FDR-corrected.  $\beta$  = standardized semi-partial regression coefficient; CA = Cornu ammonis; DG = Dentate gyrus; SRLM = Strata radiatum, lacunosum and moleculare.

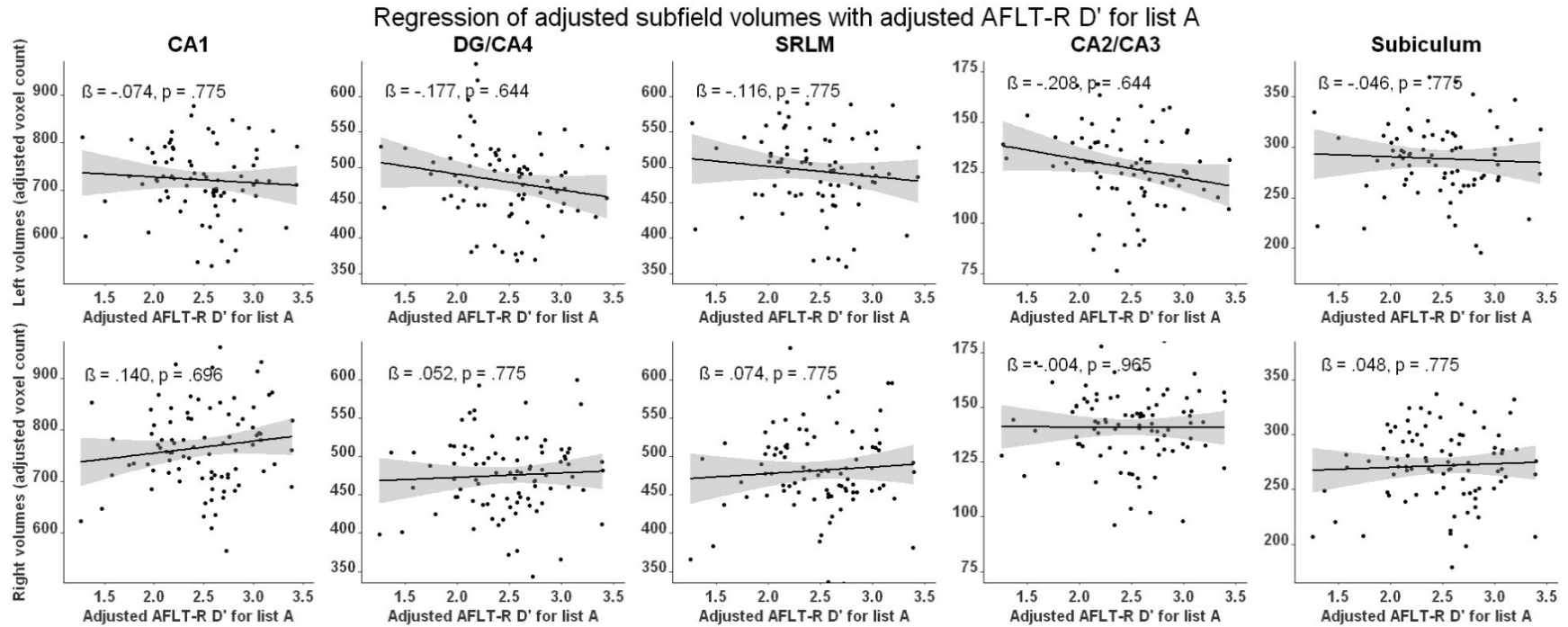
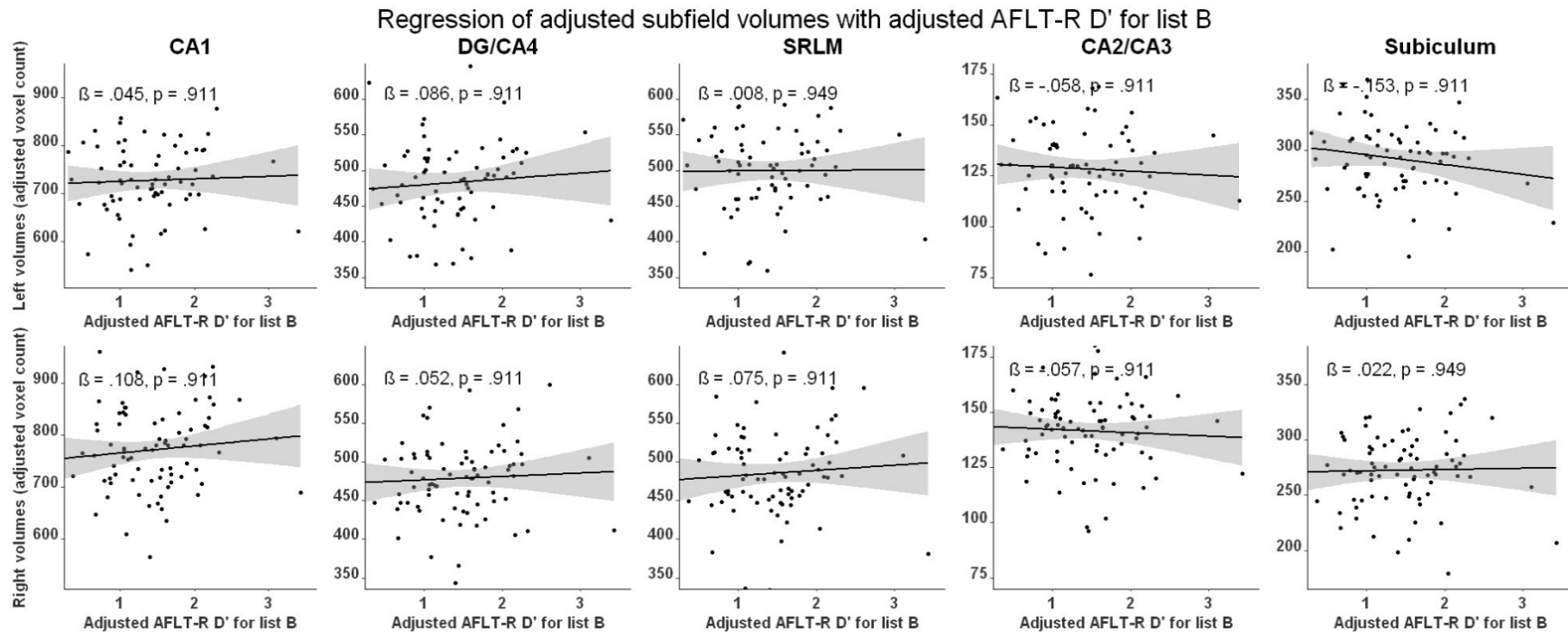


Figure 4.8: Representation of semi-partial regressions between hippocampal subfield volumes and delayed visual recognition (AFLT-R) discrimination index for series B ( $d'$ ). Data were adjusted for age, sex, years of education and total intracranial volume. Left subfield  $N = 77$ , right subfield  $N = 89$ . Displayed  $p$ -values are FDR-corrected.  $\beta$  = standardized semi-partial regression coefficient; CA = Cornu ammonis; DG = Dentate gyrus; SRLM = Strata radiatum, lacunosum and moleculare.



No significant difference for TIV, years of education, sex and scores on the AFLT7 was found between T+ and T- participants. T+ participants were more likely to be *APOE*  $\epsilon 4$  carriers, tended to be older and had poorer cognitive scores on the MoCA and RAVLT7 (see Table 2.1). When compared to T- participants, the T+ participants displayed significant atrophy of the left SRLM (adjusted SMD = 0.649;  $p_{\text{corr}}$  = 0.029), the bilateral DG/CA4 (right: adjusted SMD = 0.552;  $p_{\text{corr}}$  = 0.050; left: adjusted SMD = 0.876;  $p_{\text{corr}}$  = 0.002), and the left CA2/CA3 (adjusted SMD = 0.686;  $p_{\text{corr}}$  = 0.028) subfields (Figure 4.10). Trends for T+ atrophy when compared to T- participants in the right SRLM (adjusted SMD = 0.538;  $p_{\text{corr}}$  = 0.059) and the bilateral CA1 (right: adjusted SMD = 0.585;  $p_{\text{corr}}$  = 0.056; left: adjusted SMD = 0.491;  $p_{\text{corr}}$  = 0.086) subfields did not survive FDR correction (Figure 4.10 & Supplementary table 7).

A qualitative investigation of combined amyloid and tau classification criteria revealed that, for nine out of ten subfields, volumes in the A-T+ group were lower than in the A+T-, and they were comparable to the A+T+ group. By contrast, the A+T—group showed volumes closer to the A-T—group (Figure 4.11).

#### 4.6 Discussion

In the present study, we examined the relationships between hippocampal subfield volumes and memory performance in elderly individuals. We also described the subfield volume differences in cognitively normal older adults presenting with and without significant AD pathology. Verbal material retrieved either from free recall or recognition was significantly associated with bilateral hippocampal volumes of the CA1 and SRLM. Free recall for either verbal or visual material was associated with the right DG/CA4 volume. Moreover, visual material tended to be preferentially associated with CA2/CA3. We did not find significant specific subfield associations with recognition common to both verbal and visual material. We also found significantly smaller bilateral DG/CA4, left SRLM and left CA2/CA3 volumes in T+ individuals compared to T- participants, but differences in A+ individuals compared to the A- group were non-significant.

Figure 4.9: Hippocampal subfield volumes for amyloid-positive (A+) and amyloid-negative (A-) participants. Data points are adjusted for age, sex, total intracranial volume, years of education and APOE  $\epsilon 4$  carrier status. Left subfield N = 77, right subfield N = 89. Displayed p-values represent results from FDR-corrected ANCOVAs. CA = Cornu ammonis; DG = Dentate gyrus; SRLM = Strata radiatum, lacunosum and molecular.

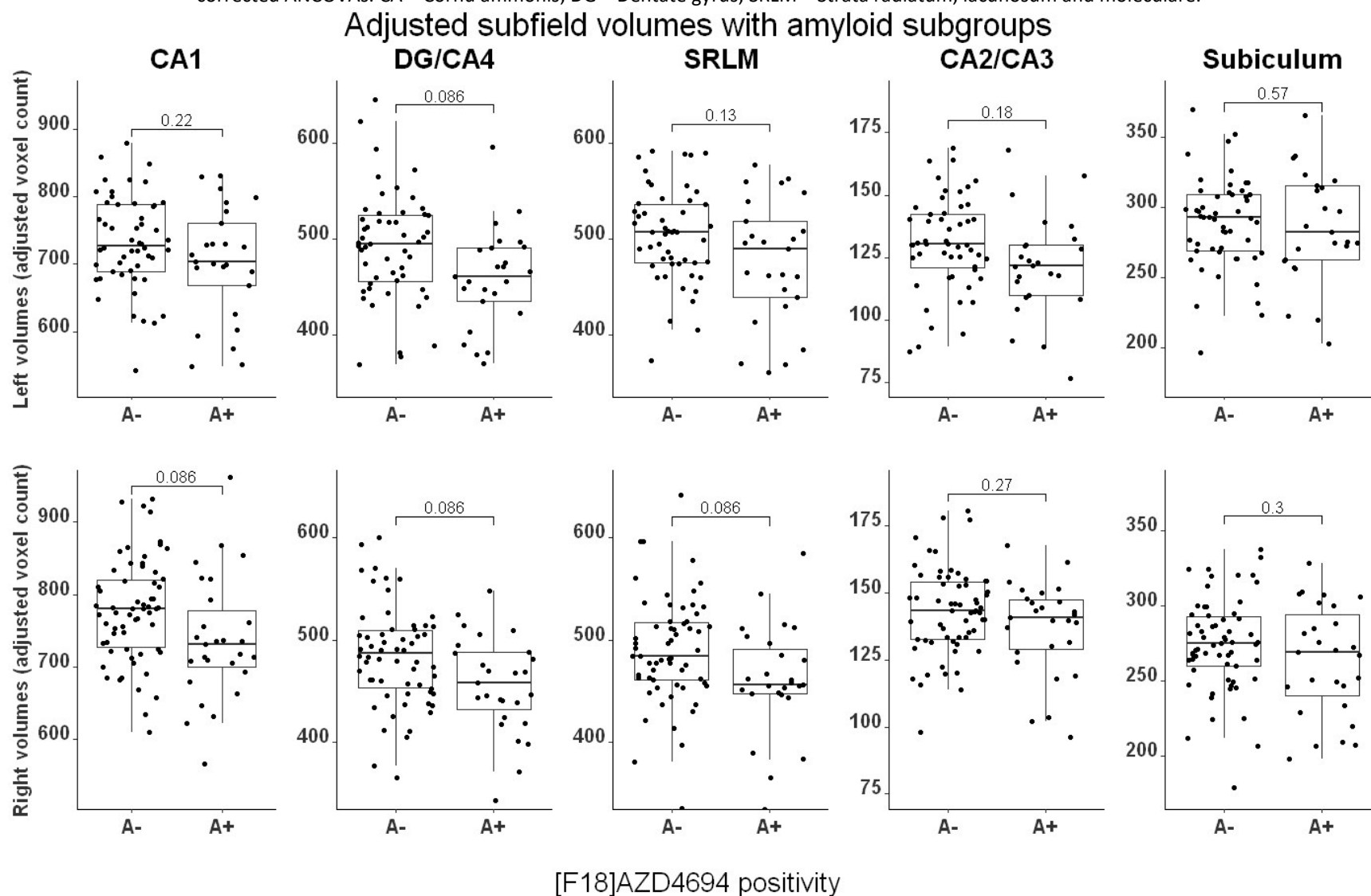
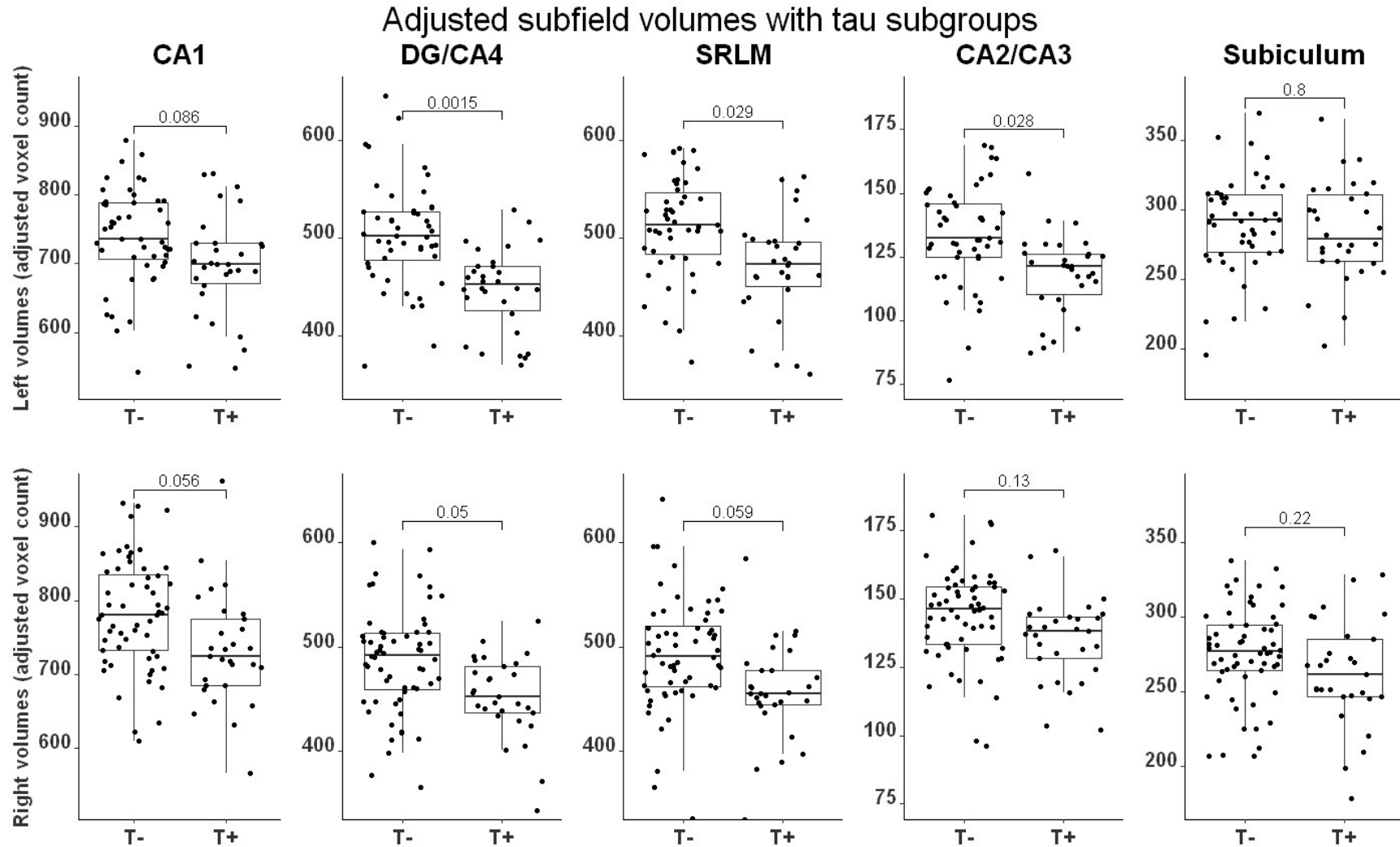
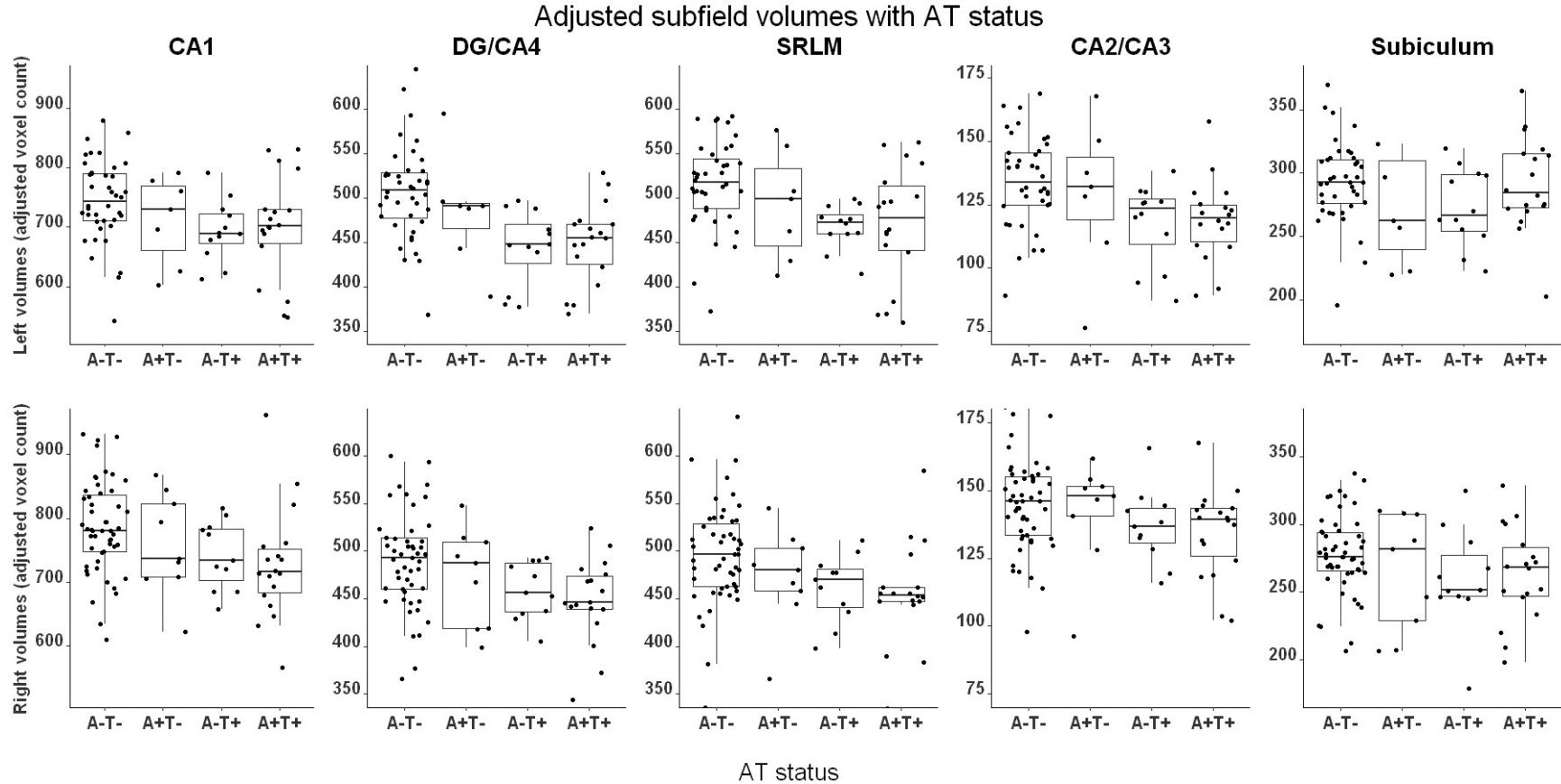


Figure 4.10: Hippocampal subfield volumes for tau-positive (T+) and tau-negative (T-) participants. Data points are adjusted for age, sex, total intracranial volume, years of education and APOE  $\epsilon 4$  carrier status. Left subfield N = 77, right subfield N = 89. Displayed p-values represent results from FDR-corrected ANCOVAs. CA = Cornu ammonis; DG = Dentate gyrus; SRLM = Strata radiatum, lacunosum and moleculare.



[F18]MK6240 Braak 2 positivity

Figure 4.11: Hippocampal subfield volumes for amyloid and tau negative (A-T-), Amyloid positive and tau negative (A+T-), amyloid negative and tau positive (A-T+) and amyloid and tau positive (A+T+) participants. Data points are adjusted for age, sex, total intracranial volume, years of education and APOE  $\epsilon 4$  carrier status. Left subfield N = 77, right subfield N = 89. CA = Cornu ammonis; DG = Dentate gyrus; SRLM = Strata radiatum, lacunosum and molecular.



#### 4.6.1 Specific subfield associations with memory are consistent with their putative function

The association of CA1 and SRLM with verbal memory, irrespective of the free recall or recognition processes, is concordant with the literature showing that CA1, including its deeper strata, encompassing most of the SRLM subfield, is associated with recollection (Albasser *et al.*, 2010). Radhakrishnan and colleagues (2020) have reported similar findings, where the RAVLT delayed recollection performance most strongly correlated with bilateral CA1 subfield integrity. Traditionally, verbal memory tasks were associated with the left hippocampus, although it is now generally accepted that both hippocampi are involved in verbal memory tasks (Bonner-Jackson *et al.*, 2015 ; Ono *et al.*, 2021). Therefore, the bilateral involvement found here is concordant with this contemporary view. However, it may also indicate that verbal modality is not the only feature to consider in these results (Schwanenflugel *et al.*, 1992 ; Wada et Rasmussen, 1960). Indeed, bilaterality may be involved here because the verbal stimuli could have been recollected by using both verbal and non-verbal strategies. As suggested by others, the RAVLT stimuli may be recalled by visualising images associated with the words (e.g., drum, river, curtain) instead of the verbal component per se (Ljung *et al.*, 2018). With such an alternative recollection strategy, CA1 and SRLM subfields from both hemispheres may contribute to the recall without contradicting the long-standing theory of verbal memory lateralised to the left hippocampus.

Our results also show that free recall was associated with the right DG/CA4 subfield volumes, whether it involves visual or verbal material. This is consistent with previous results obtained in patients with mild cognitive impairment showing a significant relationship between the DG volume and the RAVLT performance in the immediate and delayed free recall (Broadhouse *et al.*, 2019). Many studies have suggested that the DG is involved in stimulus pattern separation during learning, an essential process allowing similar memories to be encoded distinctly from one another through specific neural representation (Lacy *et al.*, 2011 ; Yassa et Stark, 2011). This function may be essential for indexing the representations, thus allowing for an efficient recall based on distinctive characteristics. Such an index of representations would improve the mental search for the learned stimuli, regardless of their modality. According to Cowell and colleagues' (2019) framework mental search or indexing is not required during the recognition process. This may explain why DG/CA4 was not significantly associated with recognition performance.



In contrast with the verbal free recall and recognition retrieval modes, the visual free recall was particularly associated with right hippocampal subfields, including the DG/CA4 and CA2/CA3. While DG/CA4 was a non-specific predictor of both verbal and visual free recall scores, the CA2/CA3 subfield was only associated with visual free recall. We speculate that the association of CA2/CA3 with the visual free recall is due to the ability of CA3 to perform pattern completion: the reconstruction of a whole memory based on its fragments (Rolls, 2013). Using this process, one may recollect a visual figure's complete memory by recalling a visual fragment or a verbal description that is associated to it. It may also be essential in recollecting a series of figures based on similar characteristics, allowing for better visual stimulus recollection performance. There are several accounts of visual memory being associated with the right hippocampus (Majdan *et al.*, 1996 ; Ono *et al.*, 2021). We take this idea one step further by suggesting that the CA3 is intrinsically more closely tied to visual recall strategies. This may be related to the fact that visual stimuli are easily identifiable through visual fragments or descriptions.

#### 4.6.2 Subfield associations with memory may reflect differential circuit involvement

Two hippocampal circuits are generally assumed to be involved in different memory processes. On the one hand, the trisynaptic pathway is an entorhinal-hippocampal loop of information processing found in mammals (Lavenex et Banta Lavenex, 2013 ; Witter, 2007). Its first step involves the perforant path, where the DG and CA3 receive fibres from the transentorhinal and entorhinal cortices. In the second step, mossy fibres connect the DG to the CA3. As a third step, Schaffer collaterals from the DG and CA3 synapse at CA1. In the last step, neurons from CA1 then send back synapses to the entorhinal cortex (Lavenex et Banta Lavenex, 2013 ; Witter, 2007). This circuit is considered instrumental in generating a contextual representation to enrich memory traces. This added information can serve as cues for the recollection in a similar context, increasing the efficacy of search strategies during recall (Smith et Handy, 2014). In this respect, the trisynaptic circuit is of primary importance during free recalls. This may explain the association observed here between DG/CA4, CA2/CA3, CA1 and SRLM with free recall performance.

The associations of CA1 and SRLM with verbal recognition might be explained by another hippocampal circuit: the temporoammonic pathway. The latter is made of fibres from the entorhinal cortex layer III reaching the SRLM of CA1. This pathway is thought to be crucial during recognition by matching the perceived stimulus and its context with a previous representation of that stimulus in the same context (Kumaran et Maguire, 2007 ; Vago et Kesner, 2008). This pathway would allow the hippocampus to detect

contextual novelty, which corresponds to the unfamiliar conjunction of a familiar stimulus and its context (O'Keefe et Nadel, 1978). In the case of RAVLT-R, participants had to recognise putatively known words as having been associated or not with a learned word list. This requires the contextual novelty detection system, hence explaining the association between RAVLT-R performance and CA1 and SRLM volumes (Cowell *et al.*, 2019).

One can argue whether the two hippocampal circuits described above are essential for the completion of the AFLT-R. Indeed, the AFLT consists of abstract figures that were never seen before. These figures may therefore be recognised from unfamiliarity alone. Familiarity corresponds to the search of the stimulus that best matches among previously recorded representations (Cowell *et al.*, 2019). If none is found, the stimulus is considered unfamiliar. This familiarity acts as a stimulus novelty detector, as opposed to the contextual novelty detection enabled by the hippocampus. This process involves the perirhinal cortex and may render the hippocampal contextual novelty detection unnecessary during a recognition task involving stimuli that were never encountered before the experiment (Atucha *et al.*, 2017). The perirhinal cortex-dependent stimulus novelty detector may explain the negligible association between hippocampal subfields and AFLT-R performance.

#### 4.6.3 Hippocampal tau pathology is associated with hippocampal atrophy

Amyloid- $\beta$ -based comparisons showed no significant atrophy of subfield volumes in A+ individuals compared to the A- group. In contrast, tau-based comparisons showed significant atrophy of the bilateral DG/CA4, left CA2/CA3 and left SRLM in T+ individuals. Marizzoni and colleagues (2019) have previously found strong associations between the volume of DG/CA4 and combined amyloid- $\beta$  and phosphorylated tau CSF biomarkers positivity. Therefore, our results reinforce the idea that, rather than being a consequence of both amyloid- $\beta$  and tau neuropathologies, hippocampal atrophy may be caused primarily by tau-associated toxicity. Although hippocampal atrophy has previously been associated with amyloid- $\beta$  plaque accumulation, this is now controversial as hippocampal atrophy and amyloid- $\beta$  accumulation are increasingly considered distinct co-occurring events, and because several studies have linked amyloid- $\beta$  accumulation with subsequent tau accumulation (Fletcher *et al.*, 2016). Tau protein accumulations have been seen as a likely cause for hippocampal atrophy, with early tau pathology appearing specifically in the medial temporal lobe (MTL), diffusing throughout the hippocampus early in the disease process, starting from strata radiatum and oriens of CA1 (Braak *et al.*, 2011 ; Braak et Braak, 1991). Moreover, tau

progression is associated with memory decline, a prime clinical indicator of AD progression (Aschenbrenner *et al.*, 2018 ; Lowe *et al.*, 2019). This association is thought to be mediated by the atrophy of specific MTL structures while downstream of amyloid- $\beta$  pathological processes (Maass *et al.*, 2018 ; Weigand *et al.*, 2021).

#### 4.6.4 Study limitations

One may remark that the presence of subjects with mild cognitive impairment and AD neuropathological changes may represent a weakness to this study. However, our sample had AD neuropathological features quantitatively similar to those reported in a recent meta-analysis performed in healthy normal subjects (Parnetti *et al.*, 2019). The wide range of cognitive performances and brain aging changes enhances the statistical power when investigating the biological substrate of cognitive function (Grady, 2008 ; Lockhart et DeCarli, 2014). Therefore, excluding participants with tauopathy and amyloidosis would likely reduce the association between volumes and cognition while rendering the sample less representative of the normal elderly population. Still, to avoid specifically measuring the effect of AD, subjects with dementia were excluded from the study.

Another potential limitation of the current study is that RAVLT and AFTL are not perfect analogues to one another: the recognition protocols were slightly different. Therefore, differences between both tests could not be exclusively attributed to the verbal or visual modality. With that in mind, we strove to transcend this limitation through this discussion. Longitudinal studies would also be useful to validate our findings to 1) limit inter-individual biases, 2) assess the predictive value of AD pathology progression within hippocampal subfields, and 3) assess the predictive value of hippocampal subfields as a function of memory changes. Additionally, future studies should focus on disentangling memory processes, such as learning, storage or recall, to allow further characterisation of the role of the hippocampal subfields in memory.

We must also mention that our volume estimates are highly dependent on the performance of the MAGeT segmentation protocol (Chakravarty *et al.*, 2013 ; Pipitone *et al.*, 2014). Many segmentation techniques and atlases exist, and none are exempt from biases. Indeed, MAGeT uses manual segmentations of hippocampal subfields which were based on validated post-mortem histological criteria, estimating actual structure boundaries through practical, although imperfect, geometrical criteria (Pruessner *et al.*, 2000). This segmentation protocol is able to suitably extract the hippocampal subfield volumes even from lower

quality images such as from standard 1mm isotropic voxel T1w MRI (Pipitone *et al.*, 2014). Therefore, MAGeT is one of the most effective subfield segmentation method available at the time.

Recent studies suggest that hippocampal subfields may not be distinct functional units. For instance, Chang and colleagues (2021) report that the functional organization within the hippocampus is more intricate than what lamellar anatomical divisions might capture. For one, the posterior and anterior hippocampus may be biased towards pattern separation and completion, respectively (Poppenk *et al.*, 2013). In addition, we did not statistically compare association strengths with memory measures. This means that we cannot establish that a specific subfield is more strongly associated with one type of memory than another. We therefore encourage caution when attributing—and not attributing—specific cognitive roles to hippocampal subfields.

#### 4.6.5 Conclusion

In the present cross-sectional study, we have found specific patterns of hippocampal subfields associated with the verbal or visual modalities, as well as with the retrieval mode by free recall or recognition. Verbal memory, as assessed with the RAVLT, was associated with bilateral hippocampal CA1 and SRLM volumes, irrespective of the retrieval mode. The free verbal and visual material recall was associated with the right DG/CA4 subfield. In addition, free recall of visual material in the AFLT was significantly associated with the right CA2/CA3 subfields. Visual recognition in the AFLT was not significantly associated with any hippocampal subfield. These results support the framework proposed based on lesion and animal studies for the role of medial temporal lobe structures in memory. Importantly, we have identified several hippocampal subfields with a significant volume reduction in elderly individuals without dementia presenting with a significant hippocampal tau load. The strategy of using hippocampal subfields to assess hippocampal functioning in memory performances might bridge the gap between neurophysiology and the cognitive sciences.

#### 4.6.6 Funding

PRN and the McGill University Research Centre for Studies in Aging receive support from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) [MOP-11-51-31; RFN 152985, 159815, 162303], the Canadian Consortium of Neurodegeneration and Aging (CCNA; MOP-11-51-31 -team 1), the Weston Brain Institute, the Alzheimer's Association [NIRG-12-92090, NIRP-12-259245], the Brain Canada Foundation (CFI

Project 34874; 33397), and the Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQS; Chercheur Boursier, 2020-VICO-279314). EA received funding from the Vanier Canada Graduate Scholarship program and the FRQS graduate scholarships program. AB received funding from the Alzheimer’s Society and the Healthy Brains Healthy Lives graduate scholarships program. MC is funded by the Weston Brain Institute, the Canadian Institutes of Health Research, the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the FRQS. PRN and SG are members of the CIHR-CCNA. Colin J. Adair Charitable Foundation funded this project.

## CHAPITRE 5

### Article 2 : Hippocampal atrophy over two years in relation with tau, amyloid- $\beta$ and memory in older adults

Etienne Aumont<sup>1-3</sup>; Marc-André Bedard<sup>1-3</sup>; Aurélie Bussy<sup>4,5</sup>; Jaime Fernandez Arias<sup>2,3,6</sup>; Cecile Tissot<sup>2, 3, 6, 7</sup>; Brandon J. Hall<sup>2,3,6</sup>; Joseph Therriault<sup>2,3,6</sup>; Nesrine Rahmouni<sup>2,3,6</sup>; Jenna Stevenson<sup>2, 3, 6</sup>; Stijn Servaes<sup>2,3,6</sup>; Arthur C. Macedo<sup>2,3,6</sup>; Paolo Vitali<sup>2,3,6</sup>; Nina Margherita Poltronetti<sup>2</sup>; Olga Fliaguine<sup>1</sup>; Lydia Trudel<sup>2,3,6</sup>; Serge Gauthier<sup>2,3,6</sup>; Mallar M. Chakravarty<sup>4,5,8</sup> & Pedro Rosa-Neto<sup>2,3,6</sup>

<sup>1</sup>NeuroQAM Research Centre, Université du Québec à Montréal (UQAM), Montreal, QC, Canada ; <sup>2</sup>McGill University Research Centre for Studies in Aging, McGill University, Montréal, QC, Canada; <sup>3</sup>Montreal Neurological Institute, McGill University, Montréal, QC, Canada; <sup>4</sup>Cerebral Imaging Center, Douglas Research Center, Montreal, QC, Canada; <sup>5</sup>Computational Brain Anatomy (CoBrALab) Laboratory, Montreal, QC, Canada; <sup>6</sup>Department of neurology and neurosurgery, McGill University, Montréal, QC, Canada; <sup>7</sup>Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, CA, United States of America; <sup>8</sup>Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, QC, Canada.

## 5.1 Résumé

**INTRODUCTION :** Dans cette étude longitudinale d'imagerie cérébrale, nous avons cherché à caractériser l'accumulation de tau et l'atrophie des schHPC par rapport aux pathologies corticales de l'amyloïde  $\beta$  et des ENF ainsi qu'aux performances mnésiques.

**MÉTHODES :** Nous avons mesuré les ENF dans les régions associées aux stades de Braak I à VI et la charge globale d'amyloïde à l'aide de la TEP ainsi que les volumes du sous-champ hippocampique et les performances mnésiques de 173 participants âgés de 55 à 85 ans. Quatre-vingt-six de ces participants ont été testés à nouveau deux ans plus tard.

**RÉSULTATS :** Le changement des ENF dans la région Braak II, correspondant à l'hippocampe et au cortex entorhinal, était significativement associé à l'atrophie de CA1 et à la performance mnésique. Cette atrophie de CA1 n'a pas médié significativement l'association entre les ENF et la mémoire. La charge amyloïde globale n'a été corrélée aux changements des ENF dans la région Braak II.

**DISCUSSION :** L'accumulation longitudinale des ENF dans l'hippocampe semble être indépendante de l'amyloïde  $\beta$  et colocalisée avec l'atrophie des sous-champs hippocampiques. Comme le déclin de la mémoire associé aux ENF semble être indépendant de l'atrophie hippocampique, d'autres mécanismes pourraient contribuer au déclin.

**Mots clés :** Hippocampus; Alzheimer's disease; Longitudinal ; Tauopathy; Automatic segmentation; Hippocampal subfields; Memory

## 5.2 Introduction

The 2024 National Institute on Aging—Alzheimer’s Association (NIA-AA) updated research framework implies that, in Alzheimer’s disease (AD), amyloid- $\beta$  and tau proteinopathies lead to cognitive decline through neurodegeneration (Jack *et al.*, 2024). However, neurodegeneration is loosely defined and measured through a heterogeneous range of biomarkers, from glucose metabolism and biofluid protein quantification to regional brain volume (Jack *et al.*, 2015a). Among the latter, the hippocampal volume is considered as an excellent biomarker due to the region’s prominent role in memory, which tends to decline during normal aging and AD (Coupé *et al.*, 2015b ; Khan *et al.*, 2015). Smaller hippocampal volumes are found in participants presenting with AD neuropathology (Berron *et al.*, 2021). Hippocampal atrophy may thus be a key manifestation of aging and AD-associated neurodegeneration that might explain memory decline (O’Shea *et al.*, 2016).

In AD, amyloid- $\beta$ -amplifies tau accumulation, and the spatial distribution of this tau pathology is linked to the nature of the cognitive decline (Therriault *et al.*, 2022b). For example, posterior cortical tau pathology is more prominently associated with a visuospatial impairment, while a memory impairment most often coincides with tau pathology in the hippocampus and adjacent areas (Vogel *et al.*, 2021). Specifically, the cornu ammonis 1 (CA1) of the hippocampus is especially vulnerable to early tau pathology and is tied to very early memory decline (Braak *et al.*, 2006 ; Yushkevich *et al.*, 2021). Among the cognitively healthy, the nature of future cognitive decline is better predicted by the tau load distribution than amyloid- $\beta$  distribution (Kwan *et al.*, 2023 ; Strikwerda-Brown *et al.*, 2022). Likewise, the global amyloid- $\beta$  burden, rather than its regional distribution, leads to faster tau accumulation throughout most brain regions (LaPoint *et al.*, 2022). The entorhinal cortex and hippocampus form a notable exception: their tau accumulation rate is less dependent on the global amyloid- $\beta$  load (LaPoint *et al.*, 2022 ; Pascoal *et al.*, 2021). In short, where amyloid- $\beta$  has a spatially non-specific tau-amplification effect, tau pathology disrupts cognitive processes sustained by the regions it afflicts. Therefore, as the most tau-ridden hippocampal subfield, CA1 atrophy would be well predicted by the hippocampal tau load (Braak et Del Tredici, 2020).

Hippocampal atrophy is a lead culprit of memory decline in both older adults and AD (Deweert *et al.*, 1995). The baseline hippocampal tau load can predict longitudinal memory decline, as well as a smaller hippocampal volume, particularly within the CA1 (Aumont *et al.*, 2023 ; Kwan *et al.*, 2023). Even when considering the whole hippocampus, a smaller volume predicted steeper memory decline for individuals



with mild cognitive impairment (MCI), although results in the cognitively unimpaired remained inconclusive (Xie *et al.*, 2023). This suggests that hippocampal atrophy may mediate the association between tau pathology and memory decline. To our knowledge, this hypothesis has never been directly tested using individual hippocampal subfields.

In this longitudinal study, we aimed to characterize how hippocampal changes such as subfield volume and tau pathology were associated together in a sample of older participants presenting with either normal cognition, MCI, or mild AD. In addition, we aimed to describe the associations of hippocampal changes with amyloid- $\beta$  load and memory performance. To this end, we obtained hippocampal subfield volumes, tau-PET images, amyloid-PET images, and memory performances in the Rey-Auditory Verbal Learning test (RAVLT). First, we hypothesized that the baseline global amyloid- $\beta$  burden would predict longitudinal tau accumulation within Braak stage regions apart from Braak I and Braak II. These two regions include the transentorhinal cortex and both the hippocampus and the entorhinal cortex, respectively. Secondly, we expected baseline tau-PET load in the Braak stage II region, but not extrahippocampal tau nor amyloid- $\beta$  loads, to predict greater longitudinal CA1 atrophy. Finally, we expected CA1 atrophy to mediate the association between the baseline hippocampal tau and memory decline.

## 5.3 Methods

### 5.3.1 Participants

We included 173 individuals aged 55 to 85 years from the Translational Biomarkers in Aging and Dementia (TRIAD) database. This Montreal-based cohort aims at investigating AD and other neurodegenerative diseases from preclinical stages to mild dementia (Therriault *et al.*, 2020b). The data included in this study was acquired between October 2017 and July 2022. Only 20% of the visits were scheduled after the initial COVID-19 lockdown on March 15<sup>th</sup>, 2020. In these cases, a confirmation of the absence of COVID-19 infection in the last month was required. The study protocol includes yearly MRI and [<sup>18</sup>F]MK6240 tau-PET imaging sessions and neuropsychological assessments as well as biennial [<sup>18</sup>F]AZD4694 amyloid-PET imaging session. We included participants with either 1) normal cognition with no neurodegenerative or neurological disorder diagnosis; 2) a diagnosis of MCI or 3) presenting with very mild AD. Participants with dementia non-attributable to AD or presenting with a motor neurodegenerative disease were excluded. Each participant gave informed consent to participate in the study according to the declaration of Helsinki

and with the approval of the Research Ethics Board of the *Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Ouest-de-l'Île-de Montréal*.

### 5.3.2 Magnetic resonance imaging

All participants underwent MRI scans using a T2-weighted (T2w) 2D turbo spin-echo sequence on a 3T Siemens Magnetom Prisma scanner at the Montreal Neurological Institute. The scan parameters were as follows: repetition time (TR) of 14410 ms, echo time (TE) of 79 ms, field of view (FoV) of 256 mm, and flip angle of 120°. The images consisted of 67 coronal slices, each 1mm-thick, with a tilt of 24.8° to align the slices with the long axis of the hippocampus. The use of anisotropic voxels measuring 0.7 x 0.7 x 1mm produced a higher-resolution coronal slices to improve the identification of hippocampal layers. Furthermore, a 1mm isotropic voxel T1-weighted (T1w) MRI scan was obtained using an Ultrafast Gradient Echo 3D sequence (TR: 2300 ms, TE: 2.96 ms, FoV: 256 mm, flip angle: 9°). T1w images were essentially used for the registration, while T2w images were used for the hippocampal segmentation. Two independent raters performed manual quality checks for artifacts, applying the protocol outlined by Bedford et al. (2020). To be included in the study, both T2w and T1w images needed to receive a rating of 1 or 2 on a 4-point scale, with 1 indicating excellent quality and 4 indicating very poor quality. Images with ratings of 2 or 2.5 were reviewed by the two raters to reach a consensual decision to include them or not. A total of 528 pairs of T1w and T2w images met the specified criteria. 196 image pairs were excluded due to poor quality, the vast majority being due to motion artifacts.

The minc-bpipe-library pipeline (<https://github.com/CobraLab/minc-bpipe-library>) was used to preprocess T1w and T2w images. This involved using N4 bias field correction (Tustison *et al.*, 2010) and BEaST (Eskildsen *et al.*, 2012) for brain extraction.

### 5.3.3 Hippocampal segmentation

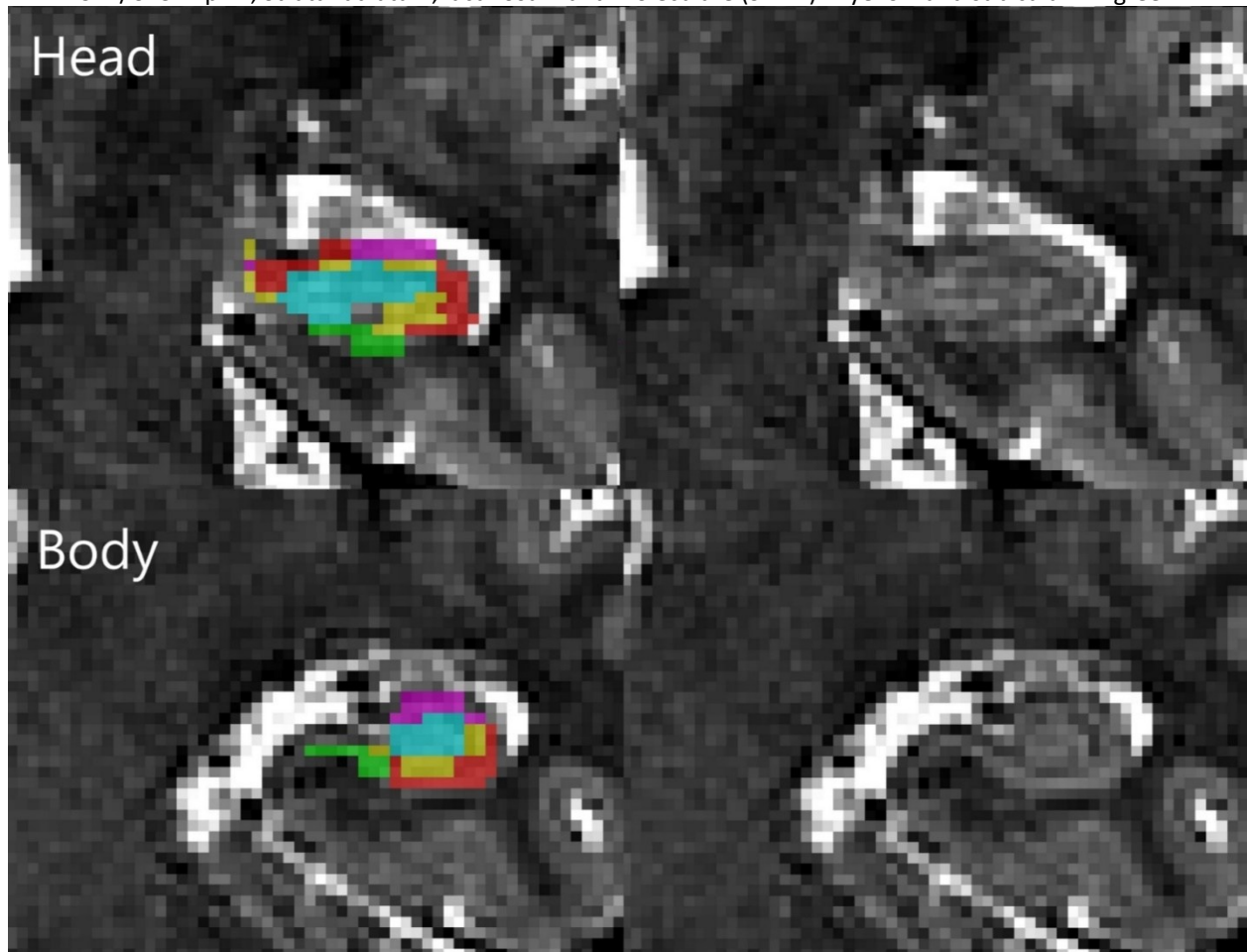
The MAGeT-Brain algorithm was used to automatically segment the hippocampal subfields. MAGeT-Brain segmented the images by using previously published atlases by Winterburn and their colleagues (2013), who manually segmented the hippocampi from five ultra-high-resolution MRIs. The hippocampi were delineated into five subfields including 1) the dentate gyrus and hilus (DG), 2) the CA2 and CA3 (CA2/CA3), 3) the CA1, 4) the strata radiatum, lacunosum and moleculare (SRLM), and 5) the subiculum. The atlases are publicly available on Github (<https://github.com/CoBrALab/atlas/tree/master/hippocampus->

[subfields](#)). The MAGEt-Brain protocol from Pipitone et al. (2014) was modified to facilitate the segmentation of the T2w slabs by using the corresponding whole-brain T1w image (Bussy *et al.*, 2021a, 2021c).

The hippocampal subfield segmentation was conducted using a two-step process described previously (Aumont *et al.*, 2023). In short, MAGEt-Brain performs a coregistration to align the five atlas brains with each participant's image. This same alignment was then applied to the corresponding atlas subfield segmentation. This enabled the labelling of each voxel for each atlas, producing five hippocampal segmentations for a given T2w image. The five segmentations were combined into a single segmentation for each participant through a majority vote. One rater manually inspected each participant's segmentation and selected 21 brains with the best segmentation as templates. These 21 templates were chosen based on a balance between high segmentation quality and good participant representativity with the sample demographic features (i.e. age, sex and cognitive impairment).

In a second step, the 21 chosen templates, each with five segmentations derived from the atlases, were co-registered to each T2w image. This results in a total of 105 segmentations per image (5 atlases multiplied by 21 templates). The 105 segmentations were combined into a single unified segmentation per participant using a majority vote. The volume of each hippocampal subfield was derived from the unified segmentations. A single rater conducted a visual assessment of the unified segmentations of the left and right hemispheres for the purpose of including high quality segmentations only (see Figure 5.1 for an example). The assessment followed a previously described protocol ([https://github.com/CobraLab/documentation/wiki/MAGEt-Brain-Quality-Control-\(QC\)-Guide](https://github.com/CobraLab/documentation/wiki/MAGEt-Brain-Quality-Control-(QC)-Guide)), resulting in the removal of 130 poorly segmented images (Bussy *et al.*, 2021c). Image removal was not more frequent in the cognitively impaired individuals, therefore limiting a risk of bias. Afterward, 398 images with either or both left or right hippocampal segmentation remained. When more than one time point was available for a subject, the rate of change was calculated by dividing the volume difference between the follow-up and the baseline with the baseline volume. In the 32 cases where three eligible time points with a good segmentation remained, the time points furthest apart were used, and the intermediate time point was removed from the dataset. Both the baseline volume and the rate of change were statistically corrected for total intracranial volume (TIV) through residualization using a linear model regression. In addition, the rate of change was residualized for the follow-up interval.

Figure 5.1 : An example of a hippocampal subfield segmentation overlaid on the T2-weighted MRI on coronal slices in the head and body of the hippocampus. The DG is represented in teal, Cornu ammonis 1 (CA1) in red, CA2/CA3 in pink, Strata radiatum, lacunosum and moleculare (SRLM) in yellow and subiculum in green.



#### 5.3.4 PET

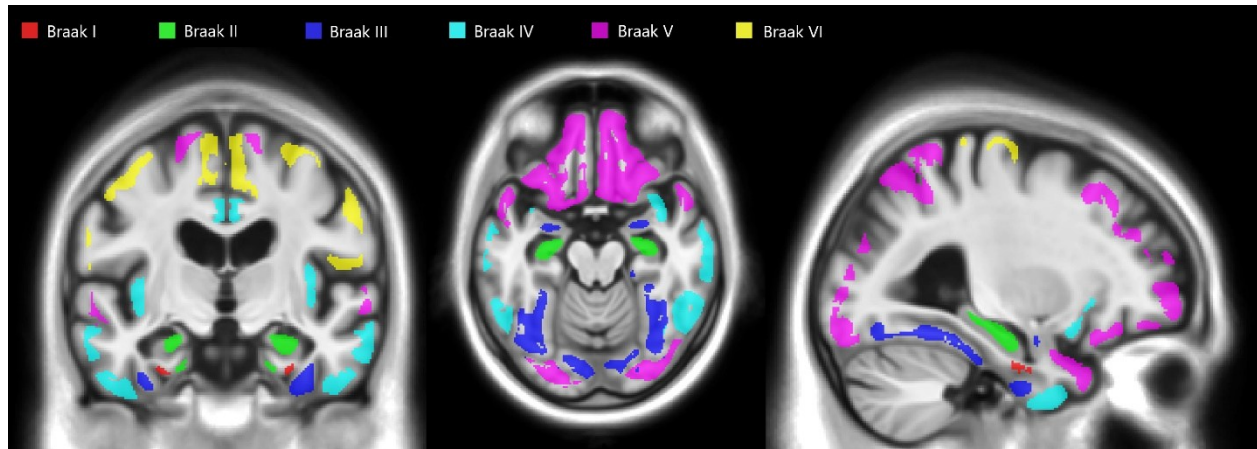
Brain PET images were acquired with a Siemens High Resolution Research Tomograph (HRRT) (point-spread function of 2.4mm full-width half-maximum). [ $^{18}\text{F}$ ]MK-6240 was used to image tau neurofibrillary tangles (Aguero *et al.*, 2019 ; Betthausen *et al.*, 2019), and [ $^{18}\text{F}$ ]AZD4694 was used to image amyloid- $\beta$  plaques. [ $^{18}\text{F}$ ]MK-6240 images were obtained 90-110 minutes after injection, while [ $^{18}\text{F}$ ]AZD4694 images were obtained 40-70 minutes after injection. The ordered subset expectation maximization algorithm was used to reconstruct images on a 4-dimensional volume consisting of 300-second frames, with four frames for [ $^{18}\text{F}$ ]MK-6240 and six frames for [ $^{18}\text{F}$ ]AZD4694 (Pascoal *et al.*, 2018). At the end of each PET imaging session, a 6-minute transmission scan was performed using a rotating  $^{137}\text{Cs}$  source to correct for

attenuation. The images were corrected for dead time, decay, random coincidences, and scattered coincidences.

We acquired PET image transformation matrices for the linear registration of PET images to the bias field corrected T1w image. T1w images were registered to the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) template space using both linear and nonlinear transformations using Advanced Normalization Tools (Avants *et al.*, 2011). These transformations were concatenated and applied to the PET images. The transformed PET images underwent spatial smoothing using an 8mm full-width half-maximum Gaussian kernel.

Standardized uptake value ratio (SUVR) maps were created for [ $^{18}\text{F}$ ]MK6240 images using the inferior cerebellar grey matter as a reference region, and for [ $^{18}\text{F}$ ]AZD4694 images using the whole cerebellar grey matter as a reference region (Cselényi *et al.*, 2012 ; Pascoal *et al.*, 2018). A global amyloid-PET SUVR was obtained from a region including the precuneus, prefrontal, orbitofrontal, parietal, temporal, anterior cingulate, and posterior cingulate cortices (Jack *et al.*, 2016). A global amyloid-PET SUVR > 1.55 was considered evidence of amyloid- $\beta$  positivity. Tau-PET SUVRs were obtained from previously defined regions of interest corresponding to Braak stages I through VI (Braak *et al.*, 2006 ; Pascoal *et al.*, 2020b) (figure 5.2). (Jack *et al.*, 2016). A Braak II tau-PET SUVR > 0.99 was considered evidence of hippocampal tau positivity. The two thresholds were established in previous studies based on the distribution of the values in a young adult group in the TRIAD cohort:  $\geq 2.5$  standard deviations above the mean of the 18 to 25 years old participants (Pascoal *et al.*, 2020b ; Therriault *et al.*, 2021). We also calculated the rate of change for the global amyloid-PET SUVR and tau-PET SUVR within Braak regions, by calculating the difference between the follow-up SUVR and the baseline SUVR divided by the baseline SUVR. This measure of change was then controlled for the time interval between visits using a linear regression. We opted for linear regression over annualized percent change due to the large variation in time intervals between subjects (0.8 to 3.78 years). Annualized change assumes a direct time-change relationship, but with shorter intervals, measurement errors have a greater influence. A linear regression offers more flexibility as change increases over time, but the intercept is not fixed at zero, thus better accommodating the variability in intervals across participants.

Figure 5.2: Braak stage regions overlaid on the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) template space T1-weighted MRI.



#### 4.3.5 Mini Mental State Examination

Hippocampal and entorhinal tau-PET progression was previously found to show a ceiling effect in advanced stages of AD (Cogswell *et al.*, 2022). To prevent the undesirable impact of such ceiling effect, all participants with a score lower than 24 at the Mini Mental State Examination (MMSE) were excluded from the study (Dick *et al.*, 1984).

#### 5.3.6 Memory assessment

The assessment of memory function was conducted using the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). This test involves the oral presentation of a sequence of 15 words (list A) at a pace of one word per second. Immediately following the presentation, participants are required to recall as many words as possible from the list. The process is repeated five times, each time with the same words presented in the same order. Subsequently, a new set of words (list B) is read to the participant, who must recall them immediately, followed by an additional attempt to recall the list A without new exposure (referred to as trial 6). The score difference between the fifth learning trial and trial 6 was defined as the retroactive interference (RAVLT-RI). After approximately twenty minutes, participants are asked again to recall the list A. This 20-minutes delayed free recall is identified as trial 7 (RAVLT-DR) (Rey, 1941), and the number of recalled words has been used here as the main memory score to be correlated with imaging measurements. After this delayed recall, a recognition trial is performed where participants must identify stimuli as being taken

from list A or not. From this trial, a discrimination index (RAVLT-DI) was calculated following a method described elsewhere (Aumont *et al.*, 2023).

### 5.3.7 Statistical analyses

All statistical analyses described in this work were conducted using RStudio version 2023.6.1 (R version 4.1.2). The statistical models included age, the presence of APOE  $\epsilon$ 4 and sex as covariates. The data presented in scatterplots have been corrected for these covariates to more accurately represent the statistical models tested. For regressions, standardized  $\beta$  estimates were used to measure the effect sizes.

First, we performed linear partial regressions between global amyloid-PET and tau-PET for each of the six Braak stage regions. Three sets of analyses were conducted with: 1) baseline global amyloid-PET predicting baseline tau-PET SUVR; 2) baseline global amyloid-PET predicting the tau-PET rate of change and 3) global amyloid-PET rate of change predicting the tau-PET rate of change. For each set of analyses, the Benjamini–Hochberg false discovery rate (FDR) procedure was applied as a correction for multiple comparisons with an  $\alpha$  threshold set at 0.05.

Next, we performed separate semi-partial regressions with baseline tau-PET SUVR within Braak I, Braak II and Braak III, as well as the baseline global amyloid-PET SUVR as predictors of hippocampal subfield volumes (set 1) and volume rates of change (set 2). In addition, SUVR rates of change for these same predictor regions were associated with volume rates of change (set 3). Again, each set of analyses was corrected for multiple comparisons using the FDR procedure. We then performed separate semi-partial regressions between rate of change in tau-PET SUVR (Braak I, II, and III) and hippocampal subfield rates of change for both amyloid-positive and amyloid-negative subgroups in the cases where they were significantly associated in the whole sample.

Thirdly, we performed multiple mediation analyses of the association between tau-PET Braak II measures and three RAVLT scores (RAVLT-DR, RAVLT-RI and RAVLT-D) by the hippocampal subfield volumes. The use of longitudinal or baseline measures were adapted based on the previous step's semi-partial regression results as well as the existence of a main effect of tau-PET on RAVLT scores. The multiple mediation analyses were performed using the *mma* package in R with 500 iterations and effects were estimated using normal approximations (Yu et Li, 2017). Single mediation analyses were also attempted within the amyloid positive or negative subgroups. Additional analyses were performed among the cognitively normal

participants, for which results are shown in the supplementary material (Supplementary analyses section). For this third analysis group, the years of education were included as an additional covariate and participants with any missing data were removed.

## 5.4 Results

### 5.4.1 Sample description

AA total of 173 participants were included in the final dataset (see figure 5.3). From this sample, 118 individuals were cognitively normal, 48 presented MCI, and 7 had mild AD at baseline. After segmentation quality control, 134 left hippocampal segmentations and 163 right hippocampal segmentations were included (see table 5.1 for more details).

Among the 86 participants with two MRI and two PET time points, 62 were cognitively normal, 21 had MCI, and 3 had

mild AD. 61 left and 80 right segmentations were of good quality for both time points, which were separated by an interval of 2 years on average (Table 5.1).

Figure 5.3 Participant inclusion flow chart.

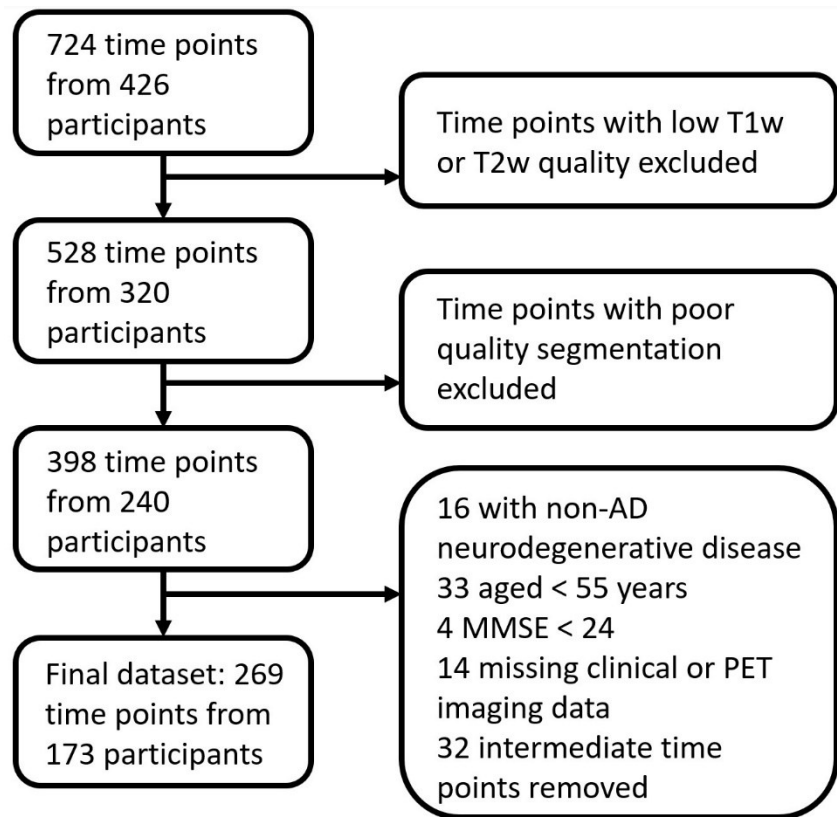




Table 5.1: **Demographic and biomarker table.** Data format is: Average (standard deviation) [minimum, maximum].

|                                                                                                                                       | Average (standard deviation) [min, max] | Clinical syndrome classification |                           |                           | Difference ( <i>p</i> ) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                       |                                         | Cognitively normal               | Mild cognitive impairment | Alzheimer's disease       |                         |
| N                                                                                                                                     | 173                                     | 118                              | 48                        | 7                         | NA                      |
| Age                                                                                                                                   | 71.5 (5.8) [56.1, 85.5]                 | 71.5 (5.4) [56.1, 85.5]          | 72.1 (6.0) [57.9, 82.7]   | 66.9 (8.3) [57.0, 77.8]   | 0.413                   |
| Education (years)                                                                                                                     | 15.3 (3.6) [6, 26]                      | 15.4 (3.6) [6, 26]               | 15.0 (3.9) [7, 22]        | 15.0 (1.4) [12,16]        | 0.557                   |
| Sex (female)                                                                                                                          | 107 (61.8%)                             | 75 (63.6%)                       | 27 (56.3%)                | 5 (71.4%)                 | 0.707                   |
| APOE ε4 carriers                                                                                                                      | 61 (35.5%)                              | 35 (29.7%)                       | 23 (47.9%)                | 3 (42.9%)                 | 0.016                   |
| MMSE                                                                                                                                  | 28.9 (1.4) [24, 30]                     | 29.3 (1) [25, 30]                | 28.2 (1.5) [24, 30]       | 26.3 (2.1) [24, 29]       | < 0.001                 |
| Amyloid positive                                                                                                                      | 60 (34.7%)                              | 25 (21.2%)                       | 28 (58.3%)                | 7 (100%)                  | < 0.001                 |
| Hippocampal tau positive                                                                                                              | 53 (30.6%)                              | 22 (18.6%)                       | 24 (50%)                  | 7 (100%)                  | < 0.001                 |
| TIV (cm <sup>3</sup> )                                                                                                                | 1514 (147) [1183, 2075]                 | 1512 (133) [1269, 1942]          | 1519 (175) [1183, 2075]   | 1393 (180) [1183, 1656]   | 0.584                   |
| RAVLT – delayed recall                                                                                                                | 9.38 (4.18) [0, 15]                     | 10.68 (3.12) [1, 15]             | 6.76 (4.33) [0, 14]       | 3.33 (5.57) [0, 14]       | < 0.001                 |
| N with longitudinal data                                                                                                              | 86                                      | 62                               | 21                        | 3                         | NA                      |
| MRI interval (years)                                                                                                                  | 1.96 (0.79) [0.80, 3.78]                | 1.91 (0.75) [0.80, 3.78]         | 2.10 (0.94) [0.82, 3.48]  | 2.11 (0.04) [2.07, 2.14]  | 0.344                   |
| Tau-PET interval (years)                                                                                                              | 2.05 (0.78) [0.80, 3.78]                | 1.99 (0.75) [0.80, 3.78]         | 2.26 (0.87) [0.82, 3.48]  | 1.89 (0.42) [1.40, 2.14]  | 0.375                   |
| Braak II region rate of change*                                                                                                       | 0.02 (0.09) [-0.20, 0.27]               | 0.01 (0.08) [-0.20, 0.22]        | 0.03 (0.10) [-0.11, 0.27] | 0.10 (0.16) [-0.09, 0.22] | 0.102                   |
| * The rate of change was calculated by dividing the volume difference between the follow-up and the baseline with the baseline volume |                                         |                                  |                           |                           |                         |

#### 5.4.2 Amyloid association with tau within Braak regions

We first investigated the associations between amyloid-PET and tau-PET measures using different combinations of baseline SUVR and rates of change. The baseline global amyloid-PET SUVR was significantly associated with the baseline tau-PET SUVR in all Braak regions (each Braak region I-VI:  $\beta_{STD} > 0.329$ ;  $p_{corr} < 0.001$ ) (Figure 5.4 & Supplementary table 1). Longitudinal tau-PET accumulation was significantly predicted by the baseline global amyloid-PET SUVR within Braak regions III to VI (each Braak III-VI region:  $\beta_{STD} > 0.371$ ;  $p_{corr} < 0.001$ ), but not within Braak regions I and II ( $\beta_{STD} < 0.107$ ;  $p_{corr} > 0.383$ ) (Figure 5.5 & Supplementary table 2). Furthermore, these non-significant associations with tau-PET SUVR in Braak regions I and II were significantly weaker than associations with any later Braak region based on Pearson and Filon's z test (for any pair:  $p < 0.030$ ). In contrast, the global amyloid-PET rate of change was not significantly associated with the tau-PET rate of change of any Braak regions (each Braak I-VI region:  $\beta_{STD} < 0.183$ ;  $p_{corr} = 0.987$ ) (Figure 5.6 & Supplementary table 2).

#### 5.4.3 Tau and amyloid signal associated with hippocampal subfield volumes

Next, we investigated the associations between hippocampal subfield volumes and tau and amyloid-PET imaging. The baseline global amyloid-PET and Braak I, Braak II and Braak III tau-PET SUVR all showed a significant negative correlation with the bilateral DG, right SRLM and right subiculum volumes ( $\beta_{STD} > -0.214$ ;  $p_{corr} < 0.040$ ). In addition, the baseline global amyloid-PET SUVR was significantly associated with the right CA2/CA3 and right CA1 volumes ( $\beta_{STD} > -0.178$ ;  $p_{corr} < 0.045$ ). The baseline Braak I tau-PET SUVR was also significantly associated with the right CA1 and left SRLM volumes ( $\beta_{STD} > -0.209$ ;  $p_{corr} < 0.035$ ). The baseline Braak III tau-PET SUVR was significantly associated with the left SRLM and right CA2/CA3 volumes ( $\beta_{STD} > -0.189$ ;  $p_{corr} < 0.045$ ) (Figure 5.7A & Supplementary table 3).

The baseline Braak I tau-PET SUVR displayed a significant negative association with the right CA2/CA3 rate of change ( $\beta_{STD} = -0.329$ ;  $p_{corr} = 0.037$ ), with higher SUVR predicting greater subsequent atrophy. The baseline Braak II and III tau-PET and global amyloid-PET SUVRs showed similar trends for CA2/CA3 rate of change, although they did not survive FDR correction ( $\beta_{STD} < -0.251$ ;  $p_{corr} < 0.276$ ; uncorrected  $p < 0.028$ ). No other significant association between baseline PET SUVR and volume rates of change was found (Figure 5.7B & Supplementary table 4).

Figure 5.4: Representation of partial regressions between the baseline global amyloid-PET standardized uptake value ratio (SUVR) and the baseline tau-PET SUVR within each Braak stages. Data were adjusted for age, the presence of APOE  $\epsilon 4$  and sex. All of the partial regressions are significant with  $p_{\text{corr}} < 0.001$ .

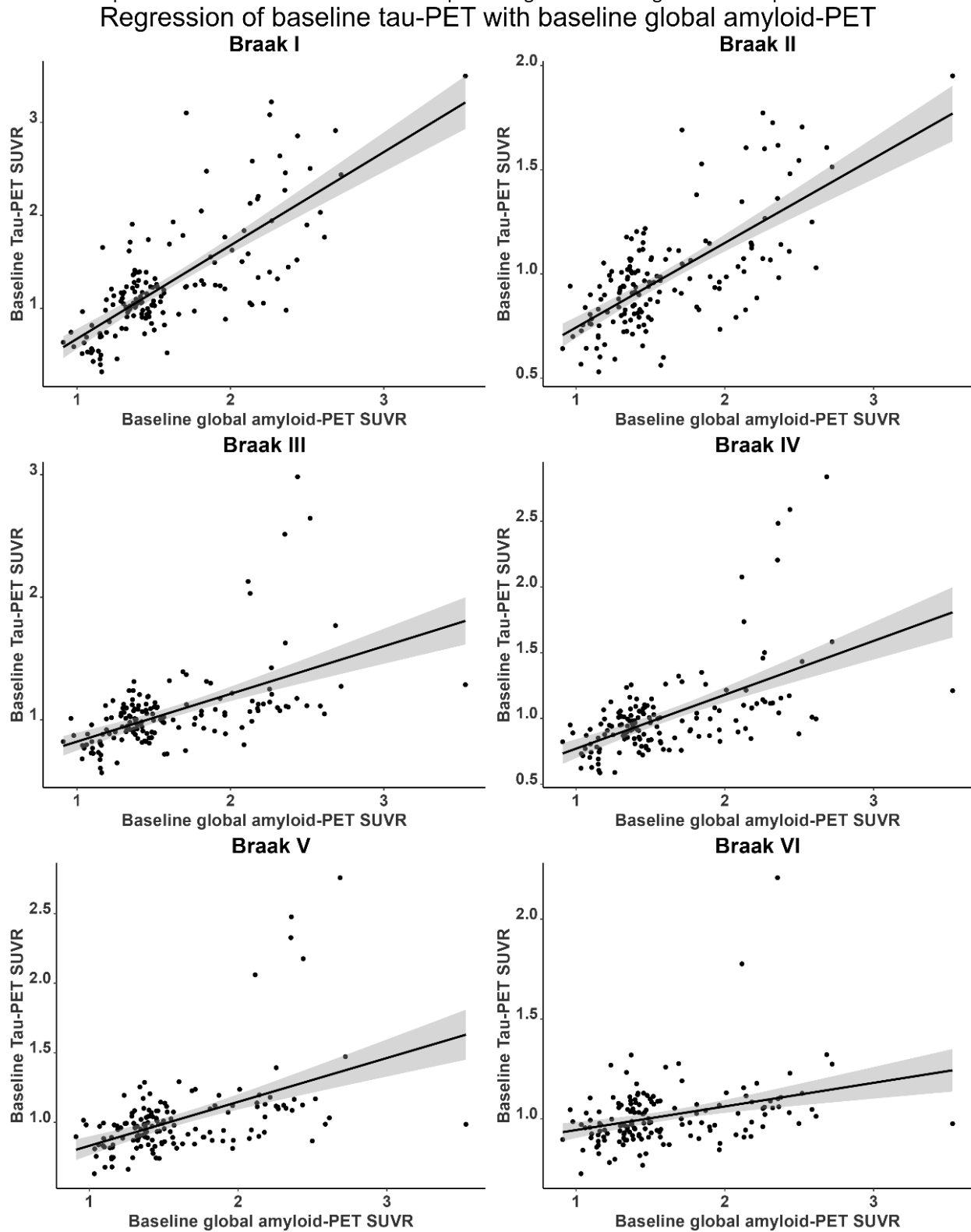


Figure 5.5: Representation of partial regressions between the baseline global amyloid-PET standardized uptake value ratio (SUVR) and the tau-PET rate of change within each Braak stages. Data were adjusted for age, the presence of APOE  $\epsilon 4$  and sex.  $\beta$  = standardized beta.

### Regression of tau-PET rates of change with baseline global amyloid-PET

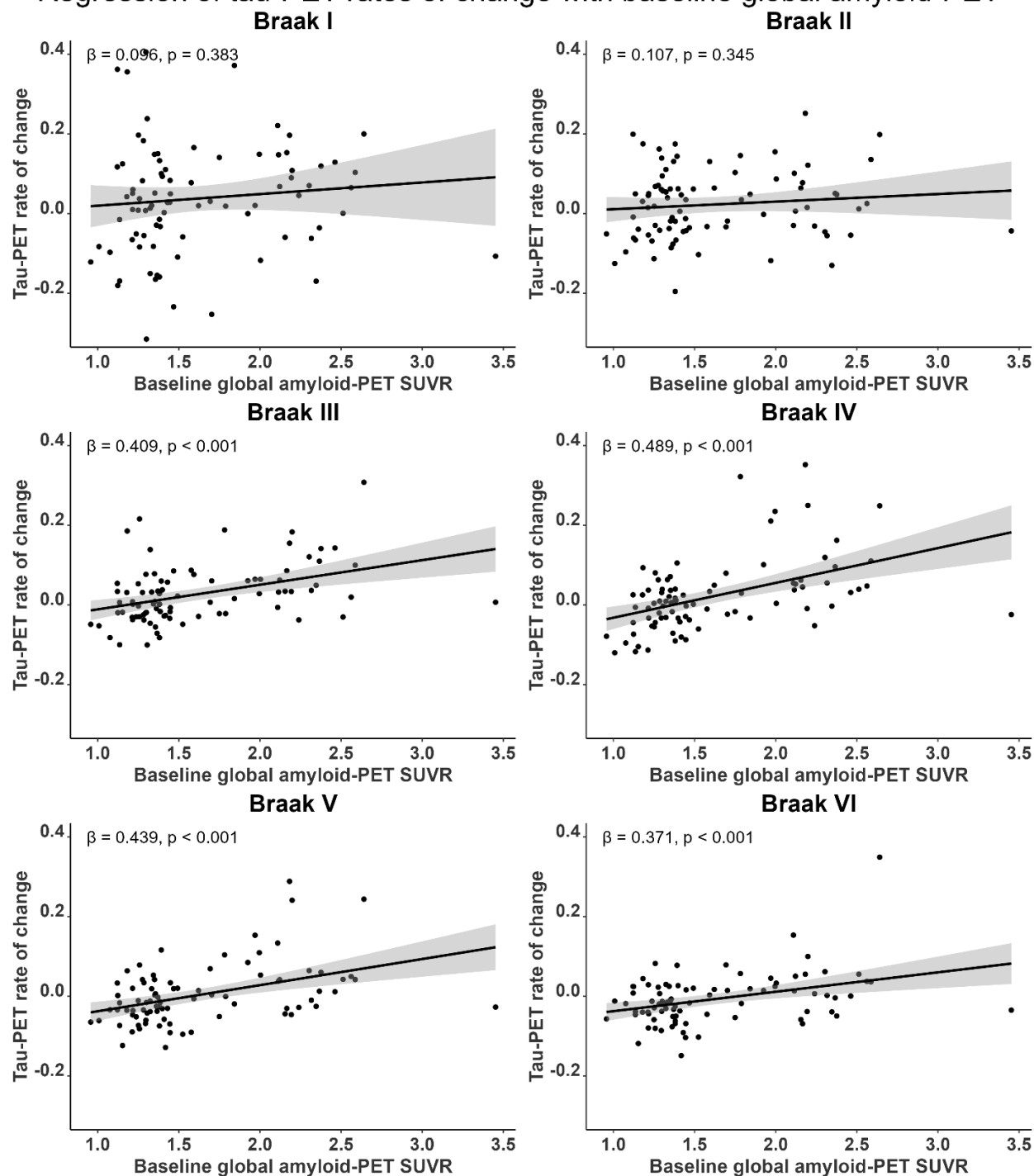
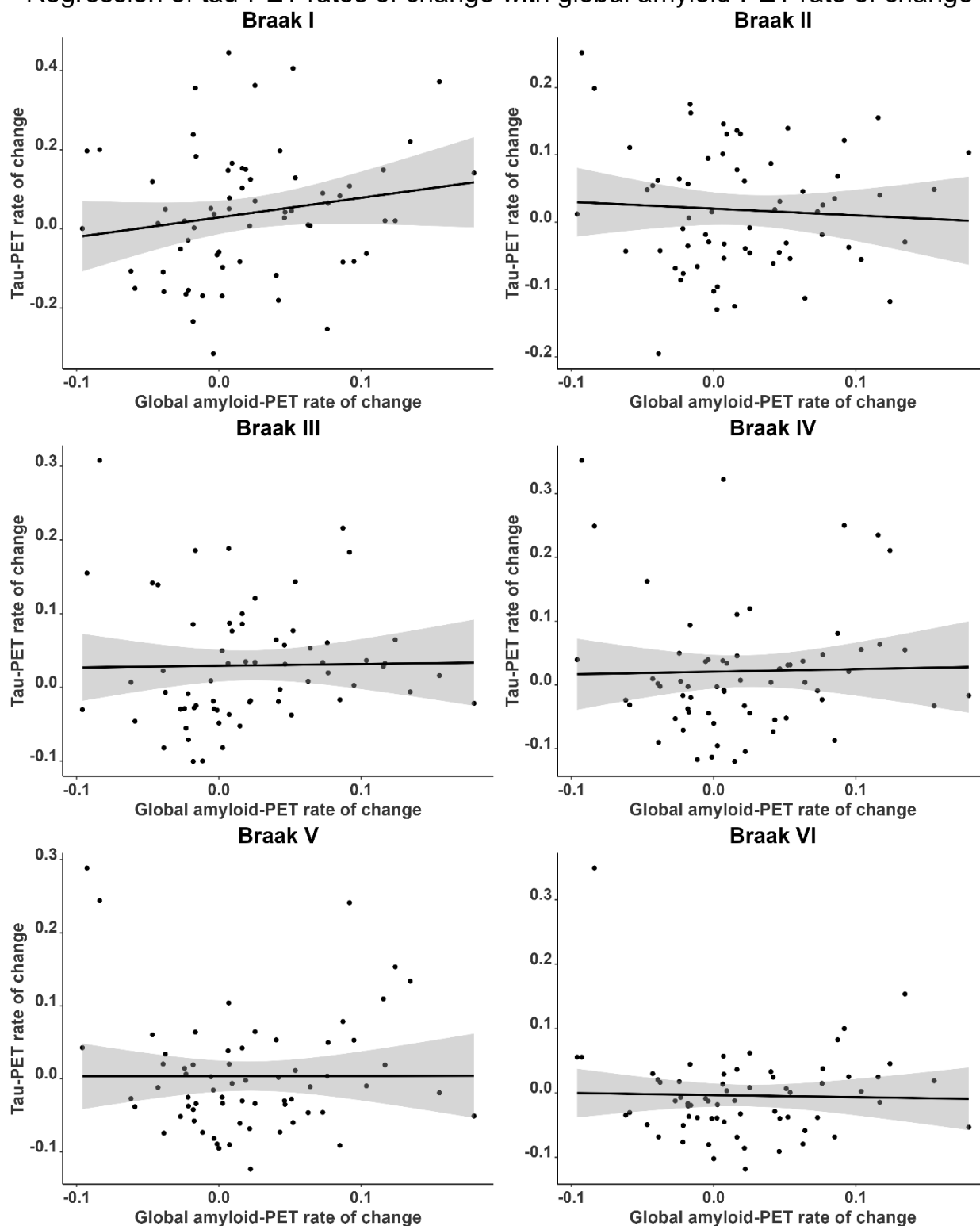


Figure 5.6: Representation of partial regressions between the global amyloid-PET rate of change and the tau-PET rate of change within each Braak stages. Data were adjusted for age, the presence of APOE  $\epsilon 4$  and sex. All of the partial regressions are non-significant with  $p_{corr} > 0.05$ .

### Regression of tau-PET rates of change with global amyloid-PET rate of change



Lastly, Braak II tau-PET rate of change was significantly associated with the bilateral CA1 and right subiculum ( $\beta_{STD} > -0.309$ ;  $p_{corr} < 0.024$ ) rates of change. the global amyloid-PET, Braak I tau-PET and Braak III tau-PET rates of change were not significantly associated with hippocampal subfield volume rates of change ( $\beta_{STD} < -0.291$ ;  $p_{corr} > 0.112$ ) (Figure 5.7C & Supplementary table 5). Figure 5.8 displays examples of scatterplots from associations summarized in Figure 5.7.

Within the amyloid negative subgroup, we found that the left CA1 rate of volume change was also significantly associated with Braak II tau-PET rate of change ( $\beta_{STD} = -0.465$ ;  $p = 0.004$ ). Similarly, the right CA1 was significantly associated with Braak II tau-PET rate of change within the amyloid positive subgroup ( $\beta_{STD} = -0.428$ ;  $p = 0.050$ ). The other subgroup associations did not achieve statistical significance among the amyloid negative subgroup ( $\beta_{STD} < -0.373$ ;  $p_{corr} > 0.058$ ) (supplementary table 6 and Figure 5.9).

#### 5.4.4 Hippocampal subfield volumes do not mediate the association between Braak II tau signal and RAVLT-DR score

Three potential groups of mediation models were planned: 1) models where the relationships between the baseline Braak II tau-PET SUVR and the baseline RAVLT scores were mediated by baseline hippocampal subfield volumes; 2) models where the associations between the baseline Braak II tau-PET SUVR and the RAVLT scores rate of change were mediated by baseline hippocampal subfield volumes; and 3) models where the associations between the Braak II tau-PET rate of change and the RAVLT scores rate of change were mediated by hippocampal subfield volume rates of change.

All three RAVLT scores as well as the RAVLT-DR rate of change were significantly predicted by the baseline Braak II tau-PET SUVR ( $\beta_{STD} < -0.245$ ;  $p < 0.005$ ). However, the RAVLT-RI and RAVLT-DI rates of change were not significantly predicted by the baseline Braak II tau-PET SUVR, nor was the Braak II tau-PET rate of change significantly associated with any of the RAVLT scores rate of change ( $\beta_{STD} > -0.220$ ;  $p > 0.065$ ). Intriguingly, the RAVLT-DR rate of change was significantly associated with Braak III and Braak IV tau-PET rates of change ( $\beta_{STD} < -.318$ ;  $p_{corr} < 0.007$ ). Within the amyloid positive subgroup, baseline Braak II tau-PET was significantly associated with the baseline RAVLT-DR and RAVLT-DI ( $\beta_{STD} < -0.370$ ;  $p < 0.001$ ) but the RAVLT scores rate of change was not significantly associated with either baseline Braak-II tau-PET or its rate of change ( $\beta_{STD} > -0.399$ ;  $p > 0.054$ ). None of these associations were significant within the amyloid negative subgroup ( $\beta_{STD} < -0.270$ ;  $p > 0.083$ ).

Figure 5.7: Standardized- $\beta$  heatmap for semi-partial regressions between: A) the baseline tau and amyloid-PET standardized uptake value ratio (SUVR) and the hippocampal subfield volumes, B) the baseline tau and amyloid-PET SUVR and the hippocampal subfield volume rates of change, and C) the tau and amyloid-PET rates of change and the hippocampal subfield volume rates of change. CA = Cornu ammonis; DG = dentate gyrus; SRLM = Strata radiatum, lacunosum and moleculare.

### Regression heatmap of tau and amyloid-PET with hippocampal subfields

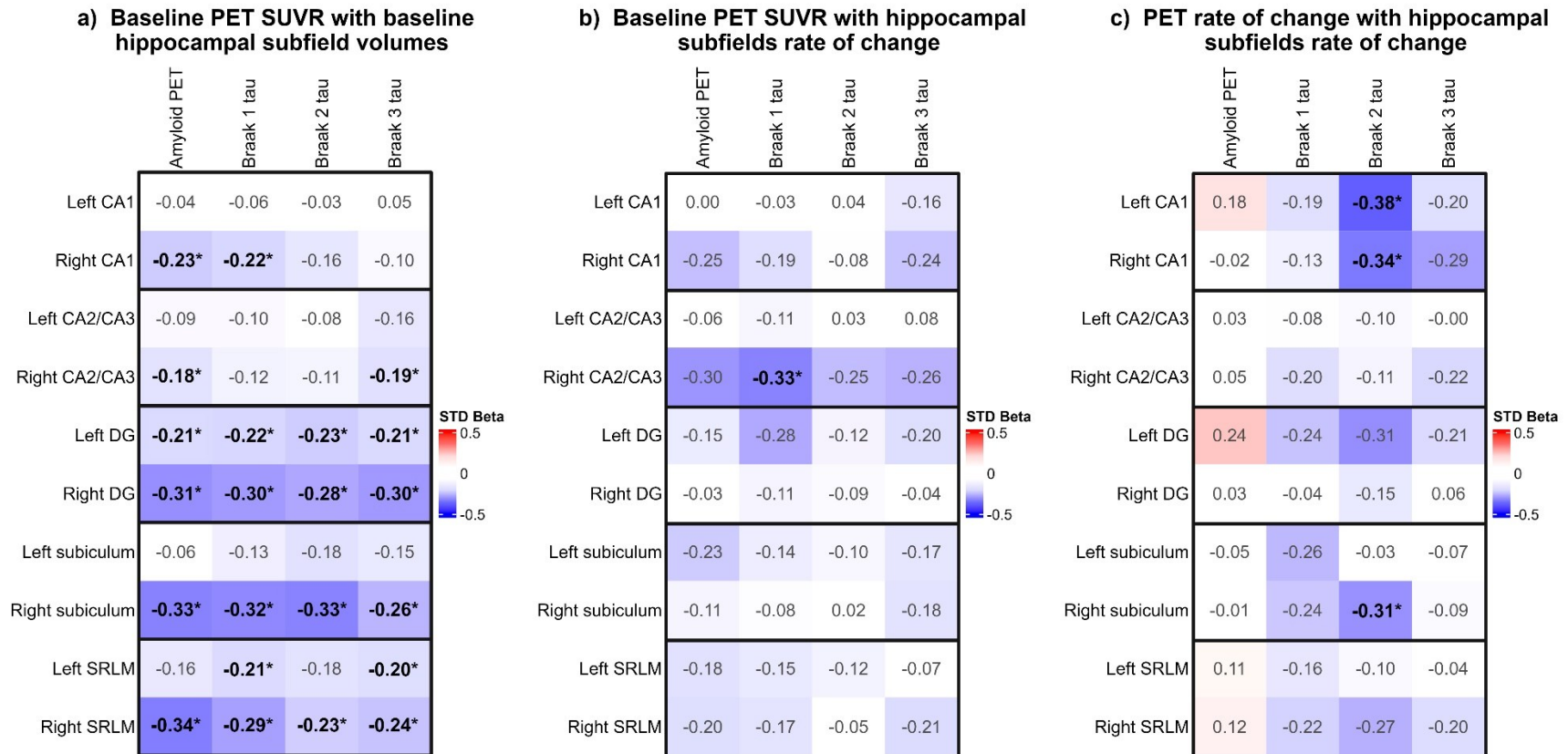


Figure 5.8 : Representation of semi-partial regressions between the hippocampal subfield volume or volume rate of change and the Braak II tau-PET SUVR or SUVR rate of change. Data were adjusted for age, the presence of APOE  $\epsilon 4$  and sex. With the exception of the left CA2/CA3 volume rate of change, all semi-partial regressions were significant with  $p_{corr} > 0.05$ . DG = dentate gyrus, CA = cornu ammonis.

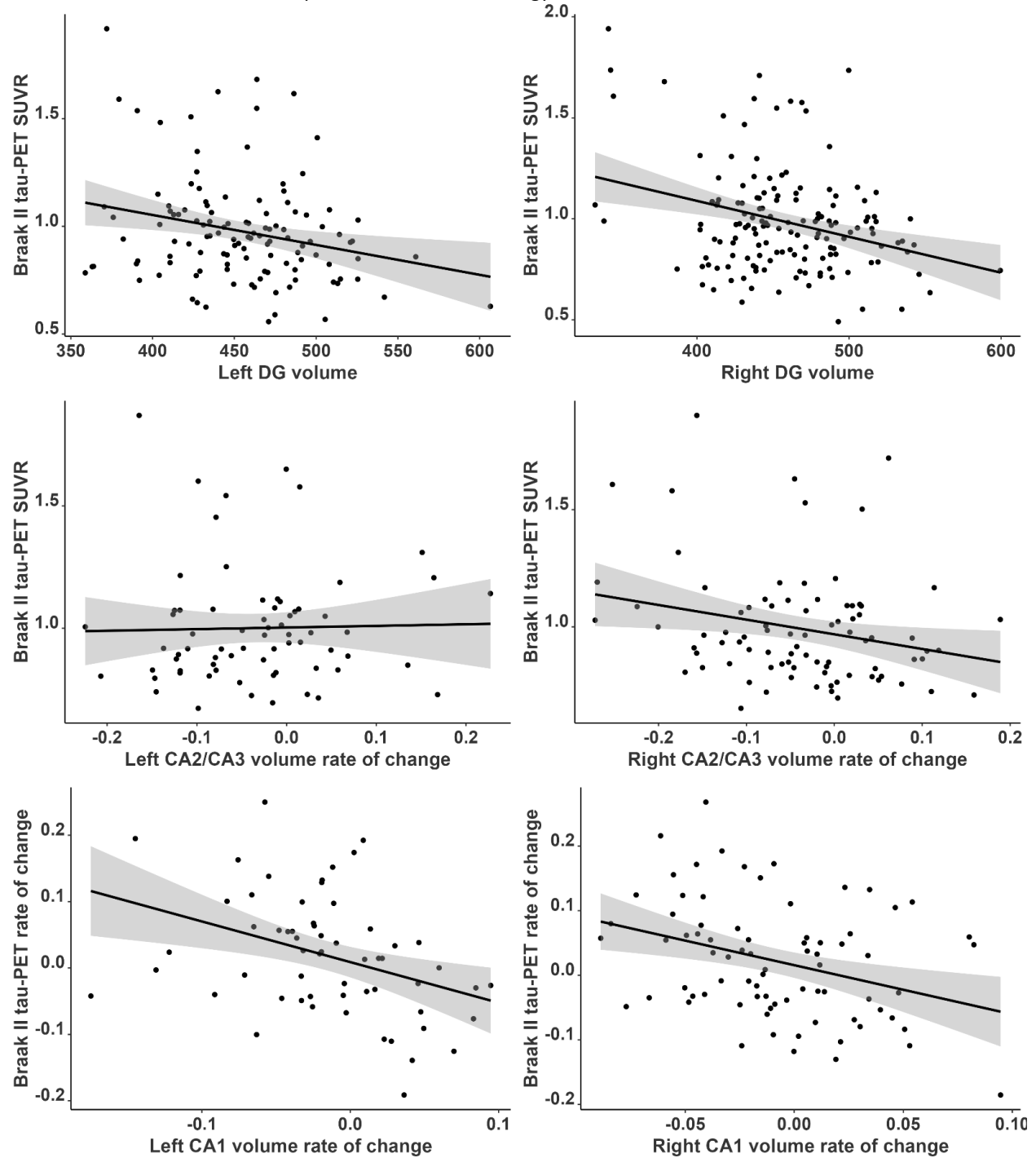
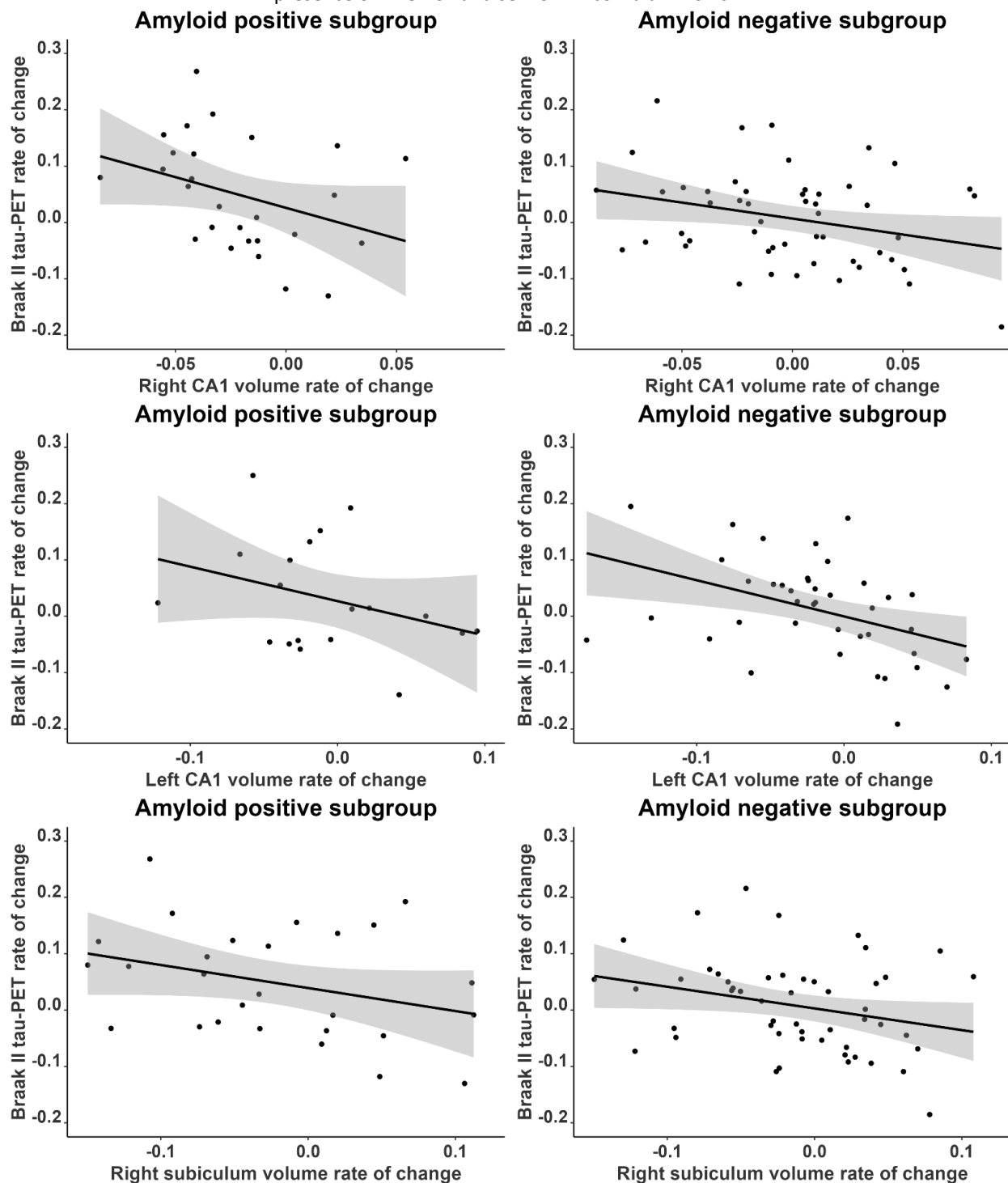




Figure 5.9 : Representation of semi-partial regressions between the hippocampal subfield volume rate of change and the Braak II tau-PET SUVR rate of change within amyloid status subgroups. Data were adjusted for age, the presence of APOE  $\epsilon 4$  and sex. CA1 = cornu ammonis 1.

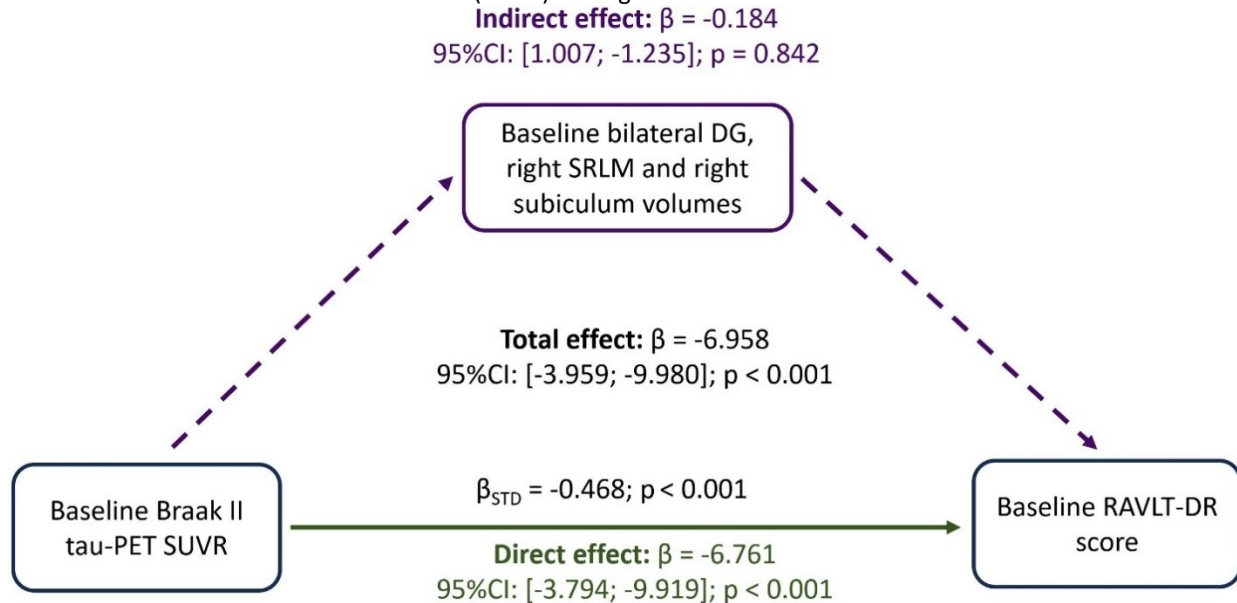


Therefore, the Braak II tau-PET SUVR, but not its rate of change, could be used as a predictor of either the three RAVLT scores or the RAVLT-DR rate of change in the whole sample. Within the amyloid positive subgroup, only cross-sectional analyses with baseline RAVLT-DR and Braak II tau-PET SUVR can be performed.

Based on the aforementioned results, the bilateral DG, right SRLM and right subiculum volumes were selected for their association with the Braak II tau-PET SUVR. These four volumes were also significantly associated with the baseline RAVLT-DR and RAVLT-DI scores when corrected for age, sex and years of education as covariates. The RAVLT-RI was only significantly associated with the right DG and the right SRLM volumes, while the RAVLT-DR rate of change was not significantly associated with any hippocampal subfield volumes (supplementary table 7). Regarding the amyloid positive subgroup, three of the four subfields (left and right DG and right SRLM;  $\beta_{STD} > \pm 0.267$ ;  $p < 0.041$ ) were significantly associated with both the Braak II tau-PET SUVR and the RAVLT-DR. Only the right subiculum volume was not significantly associated with either the Braak II tau-PET SUVR or the RAVLT-DR ( $\beta_{STD} < \pm 0.187$ ;  $p > 0.143$ ) (supplementary table 7). However, the minimum recommended sample size for bootstrapped mediations is 50 for a multiple mediation, and 40 for a single mediation model (Sim *et al.*, 2022). Only 33 amyloid positive participants have a left hippocampal subfield segmentation, versus 48 with a right hippocampal subfield segmentation. Thus, two single mediation models were performed with the baseline RAVLT-DR score as the dependent variable and the right DG and the right SRLM volumes as the mediators within the amyloid positive subgroup. Within the whole sample, three multiple mediations were performed, the first two respectively using the RAVLT-DR and RAVLT-DI as dependent variables and the right and left DG, right subiculum and right SRLM volumes as the mediators. The third multiple mediation model used the RAVLT-RI as a dependent variable and the right DG and right SRLM volumes as the mediators.

The multiple mediation analyses all yielded a significant total effect ( $p < 0.013$ ) and a significant direct effect ( $p < 0.024$ ). The indirect effect through the combined subfield volumes was not significant ( $p > 0.599$ ) (the strongest model, with RAVLT-DR as the dependent variable, is reported in Figure 5.10). In addition, no individual subfield volume included in the model approached statistical significance ( $p > 0.235$ ). Similarly, the two single mediation models on the amyloid positive subgroup both yielded significant total and direct effects ( $p < 0.008$ ), but no significant mediation effect ( $p > 0.466$ ).

Figure 5.10: Mediation analysis results using the baseline tau-PET standardized uptake value ratio (SUVR) as the predictor, the baseline Rey Auditory Verbal Learning Test – delayed recall (RAVLT-DR) score as the dependent variable and the baseline volumes of the bilateral dentate gyrus (DG), right strata radiatum, lacunosum and moleculare (SRLM) and right subiculum as mediators.



## 5.5 Discussion

In this longitudinal study, we assessed the role of hippocampal subfield atrophy in relation to tau and amyloid- $\beta$  pathology as well as memory function. Our results support our first hypothesis suggesting that the baseline global amyloid-PET SUVR can predict the tau-PET rates of change within Braak regions III-VI significantly better than within Braak regions I and II, which correspond to the hippocampus and the entorhinal cortex. The second hypothesis was partially supported: Braak II tau-PET rate of change, but not its baseline value, was a significant predictor of CA1 atrophy. This hints that the hippocampal tau load change over time could be more determinant to hippocampal atrophy than the baseline load. However, the third hypothesis was not confirmed, as subfield measures do not significantly mediate the association between Braak II tau-PET and the RAVLT measures in either the full sample or the amyloid negative or positive subgroup.

The baseline amyloid- $\beta$  load did not significantly predict Braak I and II longitudinal tau accumulation. In contrast, about 50% of the variance of the baseline Braak I and II tau loads were explained by baseline amyloid- $\beta$ . These results suggest that, while the baseline loads of amyloid- $\beta$  and medial temporal tau largely co-occur in the same individuals, the underlying pathological processes driving their initial accumulation are relatively independent. This is concordant with previous findings, where the *post-*

*mortem* brains of individuals at Braak stages I and II often showed no sign of amyloid- $\beta$  plaques (Fornicola *et al.*, 2014 ; Schöndheit *et al.*, 2004b). This was replicated *in vivo*, where no significant amyloid- $\beta$  load was found in about half of the individuals attaining thresholds for Braak stages I and II (Pascoal *et al.*, 2021). In another study, [ $^{18}\text{F}$ ]MK6240 signal increase in the medial temporal lobe was found to be independent from amyloid- $\beta$  load in an amyloid- $\beta$ -negative sample (Krishnadas *et al.*, 2022). A previous study using PET-based Braak staging also found that progression of early Braak stages (0-II) was compatible with both positive and negative amyloid-PET (Therriault *et al.*, 2022a). Another explanation may be that amyloid- $\beta$ -associated processes, such as oligomers, could amplify tau accumulation in the hippocampus and entorhinal cortex before amyloid- $\beta$  plaque load peaks (Bennett *et al.*, 2017 ; Shankar *et al.*, 2007). Still, our results suggest that hippocampal and entorhinal tau accumulation are relatively independent from amyloid- $\beta$  load in a sample containing amyloid- $\beta$ -positive individuals.

The current study also highlights a significant association between the baseline DG, subiculum and SRLM volumes and the baseline tau and amyloid- $\beta$  loads. However, except for trends predicting CA2/CA3 volume change, tau and amyloid- $\beta$  loads could not significantly predict future hippocampal subfield atrophy. In contrast, the Braak II tau load rate of change was significantly associated with the CA1 and subiculum rates of change. We therefore hypothesize that, unlike baseline tau and amyloid- $\beta$  pathology, tau change is sensitive to early AD neurodegeneration. Previous *in vivo* cross-sectional analyses using comparable samples have obtained varying results including reduced subicular, CA1, SRLM and DG volumes (de Flores *et al.*, 2023 ; Kagerer *et al.*, 2022 ; Khan *et al.*, 2015). In contrast, two longitudinal studies have singled out CA1 and subicular atrophy as the strongest indicators of AD-related neurodegeneration (Hanko *et al.*, 2019 ; Wang *et al.*, 2012). The latter results are consistent with post-mortem studies, which highlighted that the CA1 is the first subfield affected by tau pathology, followed sequentially by the subiculum, DG and CA2/CA3 (Schöndheit *et al.*, 2004b). We posit that the lack of specificity from cross-sectional linear models might be caused by two biases. First, intermediate amyloid- $\beta$  load may lead to increased hippocampal subfield volumes (Müller-Ehrenberg *et al.*, 2018). Second, tau load accumulation is a cumulative process (Baek *et al.*, 2020), where participants with advanced AD pathology are more likely to have accumulated multiple abnormalities in multiple brain regions. This cumulative change may favor later, more pronounced subfield atrophy over earlier, slow changes in cross-sectional analyses. Such analysis lacks a specificity to the timing of these changes due to the static nature of the measure. In contrast, longitudinal analyses of tau pathology rates of change may be more sensitive to early AD-related atrophy

Neither the hippocampal subfield's baseline volume nor its longitudinal atrophy significantly mediated either the initial memory performance or its rate of change in association with baseline hippocampal tau load. This result contrasts with previous findings, where CA1 and the presubiculum (using different delineation criteria) mediated the tau-associated memory impairment (Adams *et al.*, 2023 ; Jacobs *et al.*, 2020). In addition to methodological differences with these studies, we hypothesize that this failure may be due to the impact of hippocampal atrophy and tau load on memory decline decreases as the disease progresses. This is supported by our results showing the association of the RAVLT-DR rate of change with Braak III tau-PET rate of change, but not with Braak II tau-PET rate of change. The RAVLT scores are not only associated with the hippocampus, but also with cortical brain regions corresponding to Braak stages III and IV, such as the inferior temporal and parahippocampal gyri (Allison *et al.*, 2021 ; Fernández Arias *et al.*, 2023 ; Putcha *et al.*, 2019). Tau accumulation in the inferior and ventral temporal cortex were also associated with lower memory scores and memory decline (Fernández Arias *et al.*, 2023 ; Simon *et al.*, 2024). For instance, a longitudinal study on cognitively unimpaired participants revealed that global cortical thinning mediated a substantial 76% of the association between medial temporal tau load and memory decline in amyloid- $\beta$ -positive individuals. However 77% of this association was mediated by hippocampal atrophy in amyloid- $\beta$ -negative participants, hinting that early-stage impairment is more focused on the hippocampus (Chen *et al.*, 2023). On the other hand, tau pathology is not the only contributor to hippocampal volume changes. Other pathologies, such as Transactive response DNA-binding Protein 43kDa (TDP-43), could influence hippocampal subfield volumes, although in vivo quantifications have not been well established yet (Besser *et al.*, 2020 ; Nelson *et al.*, 2019). This effect of poly pathology may be particularly pronounced in CA1 and may lead to atrophy independent of tau pathology (Bender *et al.*, 2013 ; Wisse *et al.*, 2021). Therefore, tau is one of several potential contributing factors to hippocampal atrophy while the hippocampus is one of several brain regions contributing to memory performance. Since hippocampal atrophy does not mediate the relationship between tau and memory, the association between hippocampal subfields and memory may be greatly weakened by the consideration of tau load. Therefore, hippocampal subfield volumes may be too specific to consistently mediate the association between tau pathology and memory, and their usefulness in predicting cognitive impairment diminishes when tau load is considered.

We attempted to test this hypothesis using amyloid status subgroup-specific mediation analyses as well as within the cognitively normal participants. However, the association of tau load with memory performance was not strong enough in the amyloid negative and cognitively normal subgroups to allow

this analysis. Within the amyloid positive subgroup, this association was significant, although not explained by hippocampal subfield volumes. Both the amyloid positive and negative subgroups showed non-significant trends ( $p < 0.1$ ) for associations between tau-PET and RAVLT rates of change. A larger longitudinal sample size may have allowed to investigate the potential mediating effect hippocampal subfield volume changes of this association. The slower changes observed in cognitively normal participants, who made up the majority of the amyloid negative subgroup, may have further contributed to the underperformance of longitudinal analyses. Increasing the follow-up interval might enhance statistical power by magnifying differences between time points, improving the signal-to-noise ratio. Furthermore, the spatial resolution constraints of PET imaging restricted our ability to capture specific tau-PET signals within hippocampal subfields. This is particularly true for smoothed PET images such as the ones used in this study. The low resolution makes thin regions more prone to signal spillover from neighboring regions. Advancements in higher-resolution PET imaging, combined with alternative strategies to reduce smoothing, could enhance our ability to associate tau pathology progression with local neurodegeneration in thin regions such as hippocampal subfields. Given the widespread nature of AD-related neurodegeneration, isolating hippocampal dysfunction from extrahippocampal neurodegeneration remains challenging. APOE alleles may also have affected the association between tau and hippocampal subfield volumes. Specifically, the  $\epsilon 4$  allele is known to amplify tau pathology accumulation, which may affect downstream processes such as hippocampal subfield atrophy and the tau-cognition associations (Ferrari-Souza *et al.*, 2023 ; Therriault *et al.*, 2020b). These questions deserve to be elucidated by future, better-powered studies.

One other important factor that needs to be considered when interpreting our results is that not all hippocampal subfield volumes are equally sensitive to change. A greater amount of test-retest variability, a smaller subfield volume and a less steep volume change over time would lead to lower signal to a lower signal-to-noise ratio. For example, we would expect subfields with the lowest segmentation reliability, such as the SRLM and CA2/CA3, to be less sensitive to changes than the DG, which has the highest reliability (Pipitone *et al.*, 2014). Consequently, the DG is more likely to be significantly associated with other variables because it can be segmented more reliably, whereas the SRLM and CA2/CA3 may show fewer significant associations due to lower segmentation quality.

In sum, the current study aimed to better understand the role of hippocampal tau pathology and atrophy in relation to amyloid- $\beta$  pathology and memory performance. We have found that global amyloid- $\beta$  load

is a poor predictor of changes in hippocampal tau pathology and volume. In addition, the longitudinal progression of hippocampal tau pathology was mirrored by CA1 and subiculum atrophy. Hippocampal atrophy, however, did not explain the association between memory performance and hippocampal tau pathology. This suggests that local tau-associated neurodegeneration could be estimated from hippocampal subfield volumes. However, as tau propagates to a wider range of brain regions, both hippocampal tau and its downstream neurodegeneration might have decreasing specific contributions to memory decline. As a result, hippocampal tau and subfield volumes might not strongly correlate with later cognitive decline in more advanced stages of AD. However, they may be most useful as biomarkers for monitoring very early tau-associated neurodegeneration, where neurodegeneration is mostly constrained within the medial temporal lobe. These subfield volumes may therefore be leveraged as surrogate biomarkers of cognitive decline in clinical trials targeted on individuals in the earliest stages of AD.

To conclude, this study shows that longitudinal hippocampal tau accumulation is amyloid- $\beta$ -independent and co-localized with subfield atrophy. As tau-associated memory decline seems to be independent from hippocampal atrophy, there may be other mechanisms that could contribute to this deficit.

## Acknowledgements

The authors thank psychometricians Vanessa Pallen and Emilie Thomas for their contribution to the data collection and processing. The authors are indebted to the participants and the administration personnel of the TRIAD cohort for their time and dedication.

## Sources of funding

PRN and the McGill University Research Centre for Studies in Aging receive support from the Weston Bain Institute, the Canadian Institutes of Health Research [MOP-11-51-31; RFN 152985, 159815, 162303], the Canadian Consortium of Neurodegeneration and Aging (CCNA; MOP-11-51-31 -team 1), the Alzheimer's Association [NIRG-12-92090, NIRP-12-259245], the Brain Canada Foundation (CFI Project 34874; 33397), and the Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQS; Chercheur Boursier, 2020-VICO-279314). EA received funding from the Vanier Canada Graduate Scholarship program and the FRQS graduate scholarships program. AB received funding from the Alzheimer's Society and the Healthy Brains Healthy Lives graduate scholarships program. MC is funded by the Weston Brain Institute, the Canadian Institutes of Health Research, the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the FRQS. PRN

and SG are members of the CIHR-CCNA Canadian Consortium of Neurodegeneration in Aging. Colin J. Adair Charitable Foundation funded this project.



## CHAPITRE 6

### Discussion générale et conclusion

Cette thèse se compose de deux études qui analysent les associations entre les volumes des scHPC, la mémoire et la neuropathologie de la MA chez 173 personnes âgées de 55 à 85 ans. Leurs performances cognitives s'étendent d'un rendement normal chez des sujets sains à une détérioration franche, attribuable à une MA. La première étude s'est intéressée au rôle des scHPC dans les performances mnésiques, telles que mesurées par des tests standardisés de mémoire verbale et visuelle, en modalité de rappel libre et de reconnaissance. Cette étude a aussi comparé les volumes des scHPC entre les participants avec une densité faible ou élevée de plaques d'amyloïde  $\beta$  ou d'ENF. Les résultats de cette première étude ont dressé la table pour la seconde étude. Dans cette dernière, nous avons directement examiné le lien entre les concentrations de plaques d'amyloïde  $\beta$  ou d'ENF et les volumes des scHPC à partir d'une approche longitudinale sur deux ans. Nous avons finalement vérifié si l'atrophie des scHPC médiait le lien entre ces stigmates neuropathologiques de la MA et le rendement aux tests de mémoire.

#### 6.1 Récapitulatif des résultats

La première étude avait pour objectif principal de lier les volumes des scHPC aux fonctions mnésiques qui déclinent avec le vieillissement et, plus encore, dans le TCL. De façon générale, nos résultats montrent que les modalités verbale et visuelle, ainsi que le rappel libre et la reconnaissance sont différemment associés aux scHPC. Plus spécifiquement, notre première hypothèse a été confirmée par le lien observé entre le GD et le rappel libre, autant en modalité visuelle qu'en modalité verbale. Cependant, ces corrélations ne sont observées que pour le GD droit. Nos résultats appuient également la seconde hypothèse liant le volume de CA3 droit au rappel libre du test visuel. La troisième hypothèse liant les volumes de CA1 à la mémoire verbale, mais pas la mémoire visuelle, en rappel libre tout autant qu'en reconnaissance est aussi appuyée par nos résultats. La mémoire verbale, en rappel libre ou par reconnaissance, était également associée au volume des SRLM. À l'inverse, la reconnaissance en mémoire visuelle n'était associée à aucun volume des scHPC. Rappelons aussi que ces corrélations avec les tests de mémoire visuelle étaient uniquement significatives dans l'hémisphère droit, appuyant alors la première partie de notre quatrième hypothèse qui prédisait une latéralisation à droite de la mémoire visuelle. En revanche, contrairement à la seconde partie de cette même hypothèse, la latéralisation à gauche des mesures de mémoire verbale a été infirmée par nos résultats puisque les scHPC à droite et à gauche y étaient similairement associés. Toutes les hypothèses en lien avec le premier objectif de la première étude ont donc été partiellement ou

entièrement confirmées. L'étude montre ainsi que la volumétrie des scHPC est suffisamment sensible pour tester le rôle mnésique des scHPC, permettant ainsi de faire le pont entre la littérature animale et les connaissances en neuropsychologie.

Le deuxième objectif de cette première étude était d'explorer la capacité des marqueurs de plaques d'amyloïde  $\beta$  et d'ENF à identifier une atrophie des scHPC. Nos résultats appuient partiellement la cinquième hypothèse du lien entre l'atrophie des scHPC et la neuropathologie de la MA. En effet, alors que la charge de plaques d'amyloïde  $\beta$  n'était significativement associée à l'atrophie d'aucun scHPC, la charge d'ENF était significativement associée à une atrophie du GD.

La seconde étude a utilisé un devis longitudinal sur deux années, pour détailler les liens entre le déclin des performances mnésiques, les volumes des scHPC, et l'accumulation de plaques d'amyloïde  $\beta$  ou d'ENF. Nos résultats ont confirmé plus directement notre cinquième hypothèse selon laquelle les charges initiales de plaques d'amyloïde  $\beta$  et d'ENF seraient toutes deux associées à des volumes de scHPC réduits. Notre sixième hypothèse soutenant que la charge d'ENF hippocampiques prédirait l'atrophie hippocampique longitudinale a été partiellement confirmée. En effet, la charge initiale en ENF n'a pas prédit l'atrophie hippocampique survenant au cours des deux années suivantes, mais la progression sur deux ans de cette charge d'ENF hippocampique était significativement associée à l'atrophie de CA1 et du subiculum. De plus, nos résultats ont aussi appuyé la septième hypothèse de cette thèse soutenant que l'augmentation de la charge en ENF serait généralement liée à la charge de plaques amyloïdes, sauf dans l'hippocampe, le cortex entorhinal et le cortex transentorhinal. Finalement, la dernière hypothèse soutenant que les volumes des scHPC médieraient le lien entre les ENF et le déclin mnésique n'a pas été confirmée. Nos résultats suggèrent donc un effet local des ENF : leur accumulation hippocampique s'accompagne d'une atrophie de certains scHPC et d'un déclin des performances mnésiques, bien qu'aucun lien médiateur ne puisse être évoqué entre ces trois paramètres.

## 6.2 Implications théoriques et pratiques des résultats

### 6.2.1 Associations non spécifiques entre scHPC et marqueurs neuropathologiques

L'ensemble de nos résultats ont montré que l'atrophie hippocampique accompagne les marqueurs neuropathologiques de la MA. Toutefois, les scHPC atteints ne sont pas exclusivement ceux qui sont associés à la MA et aucun des deux marqueurs neuropathologiques de la MA qui a été utilisés ici n'était préférentiellement associé à un ou l'autre des scHPC. En effet, les individus porteurs d'une quantité élevée

d'ENF hippocampiques avaient des volumes plus petits du GD bilatéral, de même que des SRLM et de CA2/CA3 droits. De même, chez les porteurs de plaques d'amyloïde  $\beta$ , des tendances non significatives d'atrophie du GD, des SRLM et de CA1 étaient aussi présentes. Enfin, les niveaux de plaques d'amyloïde  $\beta$  et d'ENF dans des régions hippocampiques et extrahippocampiques sont linéairement associés aux volumes bilatéraux du GD ainsi que des SRLM et du subiculum droits. Ces résultats appuient ce que nous savons déjà concernant la présence d'ENF, d'amyloïde  $\beta$  et d'atrophie hippocampique : la survenue et l'évolution de ces trois éléments neuropathologiques n'est nullement coordonnée. Nous croyons donc que les associations, souvent faites entre ces atteintes, sont peu informatives lorsqu'elles sont tirées de données transversales. Utiliser des données longitudinales serait donc essentiel pour identifier des relations potentiellement causales entre les atteintes, qu'elles soient de natures mnésiques, neuropathologiques ou d'atrophie, associées au continuum liant le vieillissement normal à la MA.

Parmi les scHPC étudiés de manière transversale dans cette thèse, les GD droit et gauche ont pu être associés à toutes les mesures neuropathologiques que nous avons utilisées. En revanche, CA1 ne montrait aucun lien avec ces mesures neuropathologiques, même s'il s'agit du premier des scHPC affectés par les ENF dans la MA (Braak et Del Tredici, 2020). Ceci pourrait s'expliquer par l'observation notée par Nadal et ses collègues (2020) que CA1 s'atrophierait moins rapidement que le GD au cours du vieillissement qui précède la MA. Une première explication de l'association plus saillante avec le GD qu'avec CA1 pourrait donc être la plus grande ampleur de l'atrophie du GD malgré sa non-spécificité. Il est également possible que les corrélations particulièrement fortes entre le volume du GD et nos mesures neuropathologiques proviennent d'un facteur tierce influençant ces deux facteurs. Par exemple, les études chez les rongeurs et l'humain montrent que les stimulations sociales, l'activité physique régulière et une alimentation saine sont associées à une neurogenèse plus active dans le GD et donc à un plus gros volume de celui-ci (Lafenetre *et al.*, 2011 ; Poulou et *al.*, 2017 ; Spalding *et al.*, 2013). Une progression plus faible des stigmates de la MA serait aussi influencée par ces mêmes facteurs environnementaux (Hu *et al.*, 2010 ; Livingston *et al.*, 2020) et pourrait alors faciliter les corrélations avec le volume du GD. En somme, les associations trouvées pourraient être plus associées aux caractéristiques particulières du GD qu'aux effets directs des plaques d'amyloïde  $\beta$  et des ENF.

La colinéarité des mesures neuropathologiques utilisées dans cette thèse pourrait aussi expliquer le manque de spécificité des corrélations avec les scHPC. En effet, la pathologie d'amyloïde  $\beta$  ou de la tau, qu'elle soit dans l'hippocampe ou non, était associée à une atrophie des mêmes scHPC. Cette faible

spécificité a été observée pour toutes les mesures transversales liées à la MA. Les plaques d'amyloïde  $\beta$  étaient notamment associées avec les ENF dans les régions de Braak I, II et III à des niveaux de  $\beta_{STD}$  supérieurs à 0,5. Les mesures d'ENF seraient également fortement corrélées entre elles d'après des études précédentes portant sur la même cohorte (Pascoal *et al.*, 2020b ; Therriault *et al.*, 2020b). C'est d'ailleurs ce qui permet à de nombreux auteurs d'évaluer la tauopathie à partir d'une quantification des ENF dans une seule région temporale (Jack *et al.*, 2017 ; Ossenkoppele *et al.*, 2021 ; Strikwerda-Brown *et al.*, 2022 ; Tissot *et al.*, 2021). Nous croyons que toutes les mesures transversales de neuropathologie ou d'atrophie utilisées dans cette thèse quantifient de manière équivalente ou interchangeable la sévérité des atteintes associées à la MA. Ainsi, les plaques d'amyloïde  $\beta$  corticale et les ENF des trois premiers stades de Braak dans le LTM pourraient offrir une information similaire sur le niveau de progression de la MA. Cette dernière est elle-même surtout associée à l'atrophie particulièrement prononcée du GD.

#### 6.2.2 Dynamiques d'interactions différentes des stigmates neuropathologiques dans l'hippocampe et dans le cortex cérébral

Les résultats de cette thèse indiquent que l'atrophie des scHPC suit une trajectoire similaire à celle de l'accumulation des ENF dans l'hippocampe. En revanche, cette trajectoire commune semble distincte des trajectoires suivies par les ENF et les plaques d'amyloïde  $\beta$  dans le néocortex, ainsi que par le déclin mnésique.

D'une part, l'accumulation progressive des plaques d'amyloïde  $\beta$  dans le néocortex ne semblait être associée à aucune autre variable neuropathologique. En revanche, le niveau initial des plaques d'amyloïde  $\beta$  présentait une excellente valeur prédictive d'une progression rapide des ENF dans les régions néocorticales (stades de Braak III à VI), mais pas dans les régions allocorticales (stades de Braak I et II). Les plaques d'amyloïde  $\beta$  pourraient donc avoir un effet similaire à celui observé dans les modèles animaux. Leur présence permettrait aux ENF de s'étendre en dehors du LTM, mais leur accumulation dans le temps ne serait pas le facteur le plus déterminant de cet étalement des ENF (He *et al.*, 2018 ; Pooler *et al.*, 2015). Cet effet de l'amyloïde sur les ENF a également été corroboré également chez l'humain, grâce aux travaux de Costoya-Sánchez et ses collègues (2023). Ces derniers ont démontré que l'accumulation et la diffusion néocorticale de la tau se produisent chez les sujets présentant deux caractéristiques : 1) une quantité significative d'ENF dans le LTM ; 2) une quantité significative de plaques d'amyloïde  $\beta$  dans le néocortex. À l'inverse, des ENF isolés dans le LTM, sans plaques d'amyloïde  $\beta$ , étaient seulement associés à une accumulation de tau dans le LTM lui-même. Des résultats similaires ont également été obtenus dans la

cohorte TRIAD (Ferrari-Souza *et al.*, 2023 ; Pascoal *et al.*, 2021). Ainsi, les ENF dans le LTM, notamment dans l'hippocampe et les cortex entorhinal et transentorhinal, pourraient être indépendants des plaques d'amyloïde  $\beta$ . À l'inverse, les ENF néocorticaux proviendraient d'une dispersion préalable des ENF dans le LTM et seraient amplifiés par la présence de plaques d'amyloïde  $\beta$ , indépendamment de leur accumulation progressive dans le temps.

En étant relativement indépendante des plaques d'amyloïde  $\beta$ , l'accumulation des ENF hippocampique pourrait représenter une caractéristique non spécifique à la MA, c'est-à-dire également présente dans la population âgée normale. En effet, environ la moitié des sujets porteurs d'ENF hippocampiques ont peu ou pas de plaques d'amyloïde  $\beta$  (Therriault *et al.*, 2022a). Cette tauopathie primaire liée à l'âge (PART) pourrait représenter un phénotype partiel, moins sévère de la MA, ciblant tout particulièrement l'hippocampe et le cortex entorhinal (Crary *et al.*, 2014). D'une part, la PART est associée à un déclin cognitif significatif, mais subtil, et progressant plus lentement que dans la MA (Bell *et al.*, 2019 ; Josephs *et al.*, 2017 ; Robinson *et al.*, 2024). D'autre part, les ENF trouvés dans la MA et la PART partagent la même configuration moléculaire. C'est le contraire des ENF trouvés dans les autres tauopathies telles que la maladie de Pick, l'encéphalopathie traumatique chronique et la dégénérescence corticobasale, qui ont des ENF distincts de ceux trouvés dans la MA (Shi *et al.*, 2021a, 2021b). Enfin, la PART ne partage pas les mêmes facteurs de risque génétiques avec la MA. L'allèle  $\epsilon 4$  de l'APOE est plus rare dans la PART que dans la population générale (Bell *et al.*, 2019 ; Robinson *et al.*, 2024). L'APOE  $\epsilon 4$  est associé à un risque multiplié par trois à quatre de développer la MA, notamment à travers la formation de plaques d'amyloïde  $\beta$  (Corder *et al.*, 1993 ; Ferrari-Souza *et al.*, 2023 ; Saunders *et al.*, 1993 ; Young *et al.*, 2023). Ce plus faible risque de former des plaques d'amyloïde  $\beta$  pourrait donc permettre à la tauopathie de se présenter seule, menant à un phénotype moins sévère que la MA et suivant une trajectoire distincte. Cependant, comme la PART est associée aux premiers stades de Braak, elle pourrait aussi constituer une phase initiale, facultative, de la MA (Duyckaerts *et al.*, 2015). Ainsi, contrairement aux ENF néocorticaux, les ENF entorhinaux et hippocampiques peuvent représenter à la fois une MA ou une PART. Dans l'échantillon de la deuxième étude, 7 personnes sur 86 ayant été incluses dans les analyses longitudinales avaient une concentration significative d'ENF hippocampiques en l'absence d'une quantité significative de plaques d'amyloïde  $\beta$ . La PART pourrait donc contribuer de cette façon à nos résultats.

Dans cette thèse, l'accumulation des ENF dans l'hippocampe et dans le cortex entorhinal au cours du temps a permis de prédire l'atrophie de CA1 et du subiculum droit lors de la même période. Ainsi,

l'accumulation des ENF dans le temps était un meilleur prédicteur que le niveau initial des ENF. Ceci est appuyé par une étude montrant que dans le TCL, une augmentation plus rapide du signal tau en TEP dans un voxel est associée à une plus grande perte de matière grise dans ce même voxel (Xu *et al.*, 2020). Toutefois, chez des personnes atteintes de démence d'Alzheimer, la perte de matière grise par voxel a pu être prédite à partir du signal TEP de tau initial plutôt que longitudinale (La Joie *et al.*, 2020). Cette contradiction pourrait être expliquée par deux phénomènes. Premièrement, le lien entre le niveau initial des ENF et la perte de matière grise existerait bien, mais il serait presque entièrement médié par le taux d'accumulation des ENF (Jack *et al.*, 2020 ; Xu *et al.*, 2020). Deuxièmement, dans l'étude de La Joie et ses collègues (2020) l'échantillon n'inclut que des personnes atteintes d'une démence d'Alzheimer, chez qui la perte de matière grise est grandement accélérée (Leung *et al.*, 2013). Ceci tend donc à faciliter la détection d'une atrophie néocorticale à partir de mesure initiale plutôt que longitudinale de tau. Il est donc probable que, dans l'étude de La Joie et ses collègues (2020), l'atrophie aurait été encore mieux prédite par une mesure longitudinale des ENF. Dans notre échantillon, plus de 70 % des participants n'avaient aucun déficit cognitif. Ceci explique donc que dans cette thèse, que l'accumulation des ENF hippocampiques et entorhinaux, et non son niveau initial, soit significativement associée à une atrophie de CA1 et du subiculum.

Nous proposons que l'accumulation des ENF hippocampique et entorhinale ne soit pas représentative de la progression mnésique de la MA. En effet, l'accumulation longitudinale des ENF en Braak II, contrairement à celle en Braak III et IV, n'était pas associée au déclin mnésique dans notre échantillon. Typiquement, le déclin cognitif s'accélère avec la progression de la MA (Hall *et al.*, 2003 ; Wilson *et al.*, 2012). De plus, les sujets ayant un déficit mnésique (TCL ou démence) présentent typiquement des ENF néocorticales, et ont très rarement des ENF hippocampiques isolés (Pascoal *et al.*, 2020b, 2021 ; Therriault *et al.*, 2022a, 2024). Ensuite, le fonctionnement hippocampique ne dépendrait pas seulement de sa propre intégrité. L'hippocampe dépend de ses connexions avec les autres structures cérébrales, notamment des voies ventrale et pariéto-temporale médiane décrites dans la rubrique [1.1.2](#) pour un apprentissage optimal (Cowell *et al.*, 2019 ; Kravitz *et al.*, 2011). Or, les gyri lingual, parahippocampique, périrhinal, temporal inférieur et cingulaire postérieur sont associés aux stades de Braak III et IV (Braak *et al.*, 1993 ; Pascoal *et al.*, 2020b). L'hippocampe lui-même serait donc fonctionnellement de plus en plus isolé des régions sensorielles (Dautricourt *et al.*, 2021 ; Harrison *et al.*, 2019). Les atteintes en Braak III et IV pourraient ainsi nuire aux processus mnésiques hippocampiques. Dans une étude longitudinale, l'association entre les ENF du LTM et le déclin mnésique longitudinal était médiée par l'atrophie hippocampique seulement chez les

sujets ne montrant pas de plaques d'amyloïde  $\beta$  significative. Chez les sujets portant des plaques d'amyloïde  $\beta$ , c'est plutôt l'atrophie corticale qui expliquait le lien entre les ENF et la perte mnésique (Chen *et al.*, 2023). Il est donc possible que l'atrophie hippocampique médie le lien entre la perte mnésique et les ENF hippocampiques de la PART, qui se retrouvent généralement uniquement dans le LTM, mais pas les ENF de la MA, qui sont dispersées à travers le LTM et le néocortex. Pour toutes ces raisons, l'accumulation des ENF hippocampiques ainsi que l'atrophie des schHPC qui en découle pourraient être dissociées du déclin cognitif lorsque les ENF se déploient dans les régions des stades de Braak III et IV. Pour confirmer cette hypothèse, nous recommandons qu'une étude future s'intéresse à l'atrophie longitudinale de ces régions.

En bref, l'accumulation des ENF hippocampiques et l'atrophie hippocampique suivent toutes deux une trajectoire similaire l'une et l'autre, bien que distincte des plaques d'amyloïde  $\beta$ . Bien que l'accumulation d'ENF soit liée à la fois à l'évolution de l'atrophie hippocampique et au déclin mnésique, nos résultats montrent que l'atrophie hippocampique ne semble pas expliquer, seule, l'effet sur la mémoire. Cependant, cette dissociation ne signifie pas que les schHPC ne sont pas liés à la mémoire. Au contraire, notre première étude montre que différents schHPC pourraient, en fait, contribuer différemment aux performances mnésiques en fonctions de leurs rôles respectifs dans la contextualisation, avec CA1 et les SRLM, et dans la récupération des souvenirs, avec le GD et CA2/CA3.

### 6.2.3 Contextualisation des souvenirs familiers avec CA1 et les SRLM

Dans la première étude de cette thèse, les volumes de CA1 et des SRLM étaient significativement corrélés aux performances mnésiques verbales, mais pas visuelles, que ce soit en rappel libre ou par reconnaissance. Ceci est compatible avec le rôle de CA1 comme intégrateur d'un objet dans son contexte de présentation (Dimsdale-Zucker *et al.*, 2022 ; Kumaran et Maguire, 2007 ; Mueller *et al.*, 2011). En effet, au-delà de son attribut verbal, la liste de mots du RAVLT fait partie du registre des connaissances sémantiques chez les participants, alors que l'AFLT ne contient que des figures dépourvues de sens. Connaître ou avoir déjà été exposé aux stimuli du RAVLT pourrait ne pas suffire à se le rappeler ; il semble qu'il faille les lier au contexte dans lequel ils ont été appris. Dans une étude d'imagerie fonctionnelle chez l'humain, Dimsdale-Zucker et ses collègues (2018) ont présenté des vidéos de déplacements en réalité virtuelle à travers différentes maisons et les participants devaient mémoriser les objets présents. Plus tard, une reconnaissance d'objet avait lieu dans une IRM fonctionnelle. Les objets présentés lors d'une même vidéo partageaient un motif d'activation similaire dans CA1. Ce dernier schHPC serait donc particulièrement

sensible au contexte d'encodage. Nous croyons donc que réactiver le contexte d'encodage du RAVLT à travers CA1 serait essentiel au rappel libre et à la reconnaissance de mots. Comme les SRLM sont majoritairement composés des couches profondes de CA1, elles pourraient également contribuer à la réussite du RAVLT. Ceci ne s'appliquerait pas toutefois à des stimuli dépourvus de sens tel que ceux de l'AFLT qui n'ont pas besoin d'être associés à un contexte pour être appris. En effet, la reconnaissance de l'AFLT n'était pas significativement associée aux volumes des schPC. En l'absence de la nécessité du contexte, le cortex périrhinal serait la structure la plus impliquée dans la reconnaissance visuelle par familiarité d'un stimulus (Aggleton et Brown, 1999 ; Cowell *et al.*, 2019 ; McClelland *et al.*, 1995). D'ailleurs, certaines évidences obtenues chez l'animal montrent qu'une tâche de familiarité n'impliquerait nullement l'activation hippocampique (Atucha *et al.*, 2017). Or, les figures de l'AFLT sont précisément conçues pour être abstraites, non verbalisables et donc non familières. Durant la phase de reconnaissance de l'AFLT, des stimuli distracteurs (nouveaux) sont présentés avec les stimuli présentés auparavant. La familiarité serait donc limitée aux items spécifiques présentés au préalable, et non aux distracteurs (Majdan *et al.*, 1996). Les auteurs de l'étude originale montrent d'ailleurs que, malgré un apprentissage similaire entre le RAVLT et l'AFLT, la reconnaissance des stimuli de la liste B, qui ont été présentés une seule fois, est significativement mieux réussie dans l'AFLT que dans le RAVLT (Majdan *et al.*, 1996). Cette différence pourrait être liée à une plus grande efficacité de la reconnaissance de l'AFLT, sous-tendue par le cortex périrhinal, que celle du RAVLT, sous-tendue par les processus hippocampiques plus complexes. Nous proposons donc que le cortex périrhinal soit à l'origine d'un processus de reconnaissance basé sur la familiarité des stimuli. La contribution de l'hippocampe à cette reconnaissance visuelle serait donc limitée, voire nulle. À l'inverse, la reconnaissance et le rappel libre de stimuli verbaux connus nécessiteraient la contextualisation provenant de CA1 et des SRLM. Cependant, pour confirmer cette hypothèse, il faudrait mesurer également le volume du cortex périrhinal lors d'une étude future.

#### 6.2.4 Récupération des représentations avec le GD et CA2/CA3

Contrairement à la reconnaissance, les rappels libres, qu'ils soient verbaux ou visuels, impliquent une recherche pour réactiver la représentation mnésique des objets. Le GD et CA2/CA3 seraient particulièrement impliqués dans ce processus. Qu'il soit en modalité visuelle ou verbale, le rappel libre était associé au volume du GD à droite. Le GD créerait des représentations neuronales orthogonales, qui deviennent bien délimitées et plus faciles à récupérer lors d'un rappel libre (Acsády et Káli, 2007). C'est tout le contraire en reconnaissance ; la qualité de l'encodage et la spécificité de la représentation mnésique ne sont pas essentielles, car seule importe la correspondance entre un stimulus externe et une



représentation mnésique plus ou moins distincte (Cowell *et al.*, 2019). Cependant, contrairement à notre hypothèse de départ, le volume du GD gauche n'était pas significativement associé au rappel libre du test verbal. Une explication possible serait que le RAVLT soit constitué d'une liste de mots concrets et facilement visualisables (ex. : tambour, rideau, école...). Il est donc possible que l'encodage de ces mots se produise avec une stratégie visuelle impliquant principalement le GD droit. Une autre possibilité pourrait être liée aux données obtenues par la segmentation des volumes hippocampiques gauches, qui était moins bien réussie, menant à une taille d'échantillon plus petite ( $N = 77$  à gauche et  $N = 89$  à droite). Cette différence de puissance statistique expliquerait alors les différences corrélationnelles obtenues avec le GD à droite et à gauche. Cette idée est appuyée par la seconde étude, qui a aussi vérifié l'association entre le volume du GD et la performance au rappel libre différé du RAVLT (voir Annexe #2). Dans ce cas, le RAVLT est préférentiellement associé au volume du GD gauche ( $\beta_{STD} = 0,256$ ) plutôt que droit ( $\beta_{STD} = 0,173$ ). Pour mieux comparer les résultats des deux études, nous avons relancé les analyses sans contrôler pour APOEε4 et en retirant les non-droitiers, qui étaient exclus dans la première étude. Ces changements ont augmenté les associations du rappel libre du RAVLT avec les volumes des GD gauche ( $\beta_{STD} = 0.301$ ,  $p < 0.001$ ) et droit ( $\beta_{STD} = 0.259$ ,  $p = 0.002$ ). Bref, un biais d'échantillonnage et de méthode de mesures aurait peut-être permis au GD droit, mais pas au GD gauche d'être significatif dans la première étude. Notre hypothèse de l'association entre le volume du GD et le rappel libre est donc globalement appuyée par les résultats des deux études, bien que les nuances précisées ci-haut s'imposent.

La complétion de patron, sous-tendue par CA2/CA3, pourrait également être importante pour le rappel libre lorsque la représentation recherchée comprend plusieurs éléments (Rebola *et al.*, 2017). Le volume de CA2/CA3 à droite était significativement associé au rappel libre de l'AFLT. Pour mieux comprendre cette explication, il faut se rappeler que les stimuli de l'AFLT sont des images dépourvues de sens, caractérisées par des courbes et des formes non verbalisables. Puisque ces images sont présentées très brièvement (~1 seconde) aux participants, il est probable que certains fragments ou certaines caractéristiques morphologiques sont mieux encodés que d'autres, et donc également mieux rappelés que d'autres. Ainsi, le rappel fragmentaire faciliterait un rappel total, par une complétion des représentations qui permettrait de réactiver l'ensemble de la trace mnésique. La complétion de représentation pourrait donc favoriser un rappel plus efficient basé sur une information parcellaire. En sous-tendant cette fonction, CA2/CA3 serait donc particulièrement important pour le rappel libre du test visuel, ce qui expliquerait l'association avec la performance à l'AFLT. L'association spécifique à l'hémisphère droit pourrait quant à elle provenir de la latéralisation des fonctions mnésiques.

### 6.2.5 Latéralisation imparfaite des tests mnésiques

La latéralisation des associations mnésiques était spécifiquement observée avec l'AFLT dans la première étude ; ce test était plus fortement associé aux volumes des schHPC de l'hémisphère droit que de l'hémisphère gauche. Une étude a comparé les effets de la lobectomie temporale droite et gauche sur quatre tests d'apprentissage visuel et verbal utilisant des stimuli nouveaux ou familiers. En bref, la lobectomie droite semble affecter davantage le rappel des stimuli nouveaux que des stimuli familiers pour le matériel visuel. De même, une lobectomie à gauche affecterait davantage les stimuli nouveaux que les stimuli familiers pour le matériel verbal (Redoblado *et al.*, 2003). La nouveauté du stimulus augmenterait donc la dépendance au lobe temporal de l'hémisphère responsable de son encodage. Ceci explique donc l'association préférentielle de la performance à l'AFLT avec les schHPC droits. Le fait que le test RAVLT était associé aux volumes de schHPC droits et gauches pourrait s'expliquer par son manque de spécificité verbale. En effet, il est possible que le RAVLT implique des stratégies non verbales de l'hippocampe droit. Dans une étude en électrophysiologie, des personnes ayant une dominance hémisphérique à gauche ont montré une activation significative de l'hippocampe droit lors de la résolution du RAVLT (Babiloni *et al.*, 2010). Cette implication de l'hémisphère droit pourrait dépendre de la stratégie d'encodage. D'après Noll et ses collègues (2016), les patients atteints d'un gliome temporal gauche ou droit ont des performances comparables au rappel différé du Hopkins Verbal Learning Test (HVLT). Ce test est structuré pour favoriser les stratégies verbales telles que les regroupements de catégories sémantiques (Lezak, 2004). Néanmoins, les patients ayant un gliome temporal gauche ont montré une utilisation significativement réduite de ces stratégies verbales, suggérant le recours à des stratégies alternatives, possiblement non verbales (Noll *et al.*, 2016). Dans une autre étude, la prédiction des différents scores au RAVLT passait autant par le volume des régions cérébrales de l'hémisphère gauche que de celui de l'hémisphère droit (Moradi *et al.*, 2017 ; Putcha *et al.*, 2019). Ainsi, le RAVLT ne serait pas spécifique au fonctionnement de l'hémisphère gauche, contrairement à l'AFLT qui semble plus spécifiquement cibler l'hémisphère droit.

### 6.3 Limites et études futures

Il faut garder plusieurs limites en tête lors de l'interprétation des résultats des deux études de cette thèse. Toutes deux avaient d'abord comme limite la composition de l'échantillon. Dans le cas de la seconde, près de 27 % de notre échantillon était atteint d'un TCL et 4 % d'une MA probable. Il n'était donc pas tout à fait représentatif de la population âgée de 60 ans et plus. Toutefois, nous avons vu que les stigmates neuropathologiques de la MA apparaissaient même chez des sujets sains. De plus, il est extrêmement difficile de distinguer le déclin cognitif lié au vieillissement normal de celui associé aux stades initiaux de

la MA. L'option que nous avons privilégiée a donc été d'inclure l'ensemble de la cohorte TRIAD présentant des stigmates de la MA, mais ayant un déclin cognitif limité (MMSE > 23), même si cela entraîne une surreprésentation des personnes ayant subi un déclin cognitif ou souffrant d'une MA. Outre cette caractéristique de notre échantillon, il faudrait idéalement reproduire cette étude chez une population saine à partir d'un échantillon plus grand.

L'échantillon utilisé dans cette thèse aurait pu être plus grand si la qualité variable des IRM T2 ne nous avait pas obligées à exclure presque 30 % des images en raison de la présence d'artéfacts causés par un mouvement important. Même parmi les images conservées, plusieurs contenaient des artéfacts associés à un mouvement moindre, ce qui a pu réduire le contraste entre les couches de l'hippocampe. La durée assez longue nécessaire pour effectuer l'IRM (1 h 30) constitue une explication plausible : elle n'a été interrompue par aucune pause pendant toute la procédure, et la séquence T2 n'a débuté qu'après environ 1 h 15. Le malaise perçu par le participant durant cette longue période aurait pu le pousser à bouger légèrement durant l'acquisition, ce qui a entraîné une qualité variable chez ces images. Étant donné la grande résolution de la séquence T2, celle-ci est plus sensible aux mouvements, ce qui expliquerait également la fréquence des artéfacts. Cependant, la qualité n'était pas différemment affectée selon le groupe clinique (cognitivement sain, TCL ou MA probable). Il est donc peu probable que le rejet des images de mauvaise qualité ait biaisé nos résultats.

Une grande majorité des personnes incluses dans la cohorte TRIAD sont considérées comme caucasiennes. Une très faible proportion des participants se disaient appartenir à une minorité visible, ce qui peut limiter la généralisabilité de nos résultats. Il semble toutefois que le cadre théorique AT(N)(C) soit applicable à d'autres groupes culturels. Par exemple, une étude a démontré la capacité des biomarqueurs d'ENF et de plaques d'amyloïde  $\beta$  à prédire l'atrophie corticale et le déclin cognitif chez la *China Aging and Neurodegenerative Initiative* (CANDI), une cohorte chinoise (Gao *et al.*, 2023). Toutefois, il faut encore confirmer si nos résultats s'appliquent à d'autres groupes ethnoculturels. Pour ce faire, on pourrait tenter de reproduire l'étude sur d'autres cohortes, comme le CANDI ou la Swedish BioFinder Study.

Il importe aussi de rappeler que l'AFLT et le RAVLT diffèrent notamment par leur modalité sensorielle : le RAVLT utilise des stimuli auditifs alors que l'AFLT utilise des stimuli visuels. Puisque les deux modalités emploient des voies de traitement de l'information différentes, les deux tests pourraient avoir été affectés inégalement par une perturbation sensorielle visuelle ou auditive (van Boxtel *et al.*, 2000). De la même

façon, l'effet de nouveauté du stimulus impliquerait un traitement de l'information différent et une distribution différente des rôles des régions néocorticales et hippocampiques dans les processus mnésiques. Pour remédier à ces différences, Redoblado et ses collègues (2003) ont utilisé cinq tests : 1) le RAVLT original, 2) une forme visuelle du RAVLT, 3) une version visuelle du RAVLT utilisant des non-mots (stimuli verbaux non familiers), 4) l'AFLT et 5) une variante de l'AFLT utilisant des images familières. Utiliser une telle configuration de tests, qui diffèrent d'un seul paramètre l'un de l'autre, pourrait permettre de mieux isoler l'effet de chacune des variables, et ainsi mieux lier une fonction à ses substrats neuronaux.

Les substrats neuronaux des fonctions mnésiques pourraient être étudiés de manière complémentaire en utilisant l'IRM fonctionnelle. Les schPC sont effectivement organisés en réseaux, créant des unités fonctionnelles unissant des portions de plusieurs schPC anatomiques. Ces unités fonctionnelles pourraient donc contenir une information complémentaire sur le rôle des schPC sur les fonctions mnésiques (Chang *et al.*, 2021). À cause de la petite taille de l'hippocampe, Chang et ses collègues ont toutefois dû avoir recours à une IRM ayant un champ magnétique de 7 teslas – plus puissante que celle utilisée dans le contexte de cette thèse – pour obtenir des images d'une résolution suffisante. Cette contrainte technique rend donc l'étude des schPC fonctionnels plus difficile.

Il est également important de garder en tête que le signal TEP n'a pas spécifiquement été mesuré à l'intérieur de chaque schPC. Il est en effet difficile de mesurer le signal TEP à l'intérieur des schPC à cause de sa résolution spatiale limitée, nettement plus faible que la résolution spatiale de l'IRM T2. Par exemple, l'épaisseur des SRLM tels que segmentés par MAGeT-Brain est de moins d'un millimètre. C'est pourquoi les résultats de cette thèse ne permettent pas de conclure que l'accumulation spécifique des ENF dans CA1 s'accompagne de l'atrophie de CA1. Cette problématique comporte néanmoins deux solutions qui pourraient être utilisées dans une étude future : 1) employer un protocole de segmentation de schPC plus parcimonieux – par exemple en identifiant deux ou trois schPC plutôt que cinq ; 2) corriger manuellement la segmentation automatique pour réduire l'erreur de mesure liée à la taille des schPC.

Parmi les autres considérations faisant partie des limites de cette thèse, il y a la fiabilité de la segmentation automatique, qui influence directement la fiabilité test-retest. En effet, les volumes hippocampiques de personnes cognitivement normales ou ayant un TCL varient très peu au fil du temps (Fraser *et al.*, 2015). Ces faibles changements pourraient s'expliquer notamment par différents facteurs physiologiques, tels qu'une variation du niveau d'hydratation, lequel est connu pour affecter légèrement le volume

hippocampique (Butler *et al.*, 2019). Par exemple, une différence de 0,34 % du volume cérébral a été observée entre une privation hydrique prolongée (16 h) et une réhydratation forcée de 1,5 litre d'eau (Meyers *et al.*, 2016). Les plaques amyloïdes et les ENF pourraient aussi contribuer de façon très subtile et graduelle au volume cérébral (Madsen *et al.*, 2018). Notamment, les plaques amyloïdes provoqueraient une astrocytose et une microgliose, libérant des cytokines qui facilitent l'entrée d'eau dans le parenchyme cérébral et entraînant une augmentation locale du volume cérébral (Belder *et al.*, 2024 ; Gispert *et al.*, 2016). Individuellement, ces facteurs ont un effet trop faible pour être utilisés efficacement comme covariables, mais ils pourraient ajouter une variabilité significative. Ils limitent donc la capacité à mesurer les changements entre deux temps de mesure lorsque la perte neuritique réelle est petite. Reproduire la seconde étude sur une période de cinq ans, plutôt que deux, permettrait de mieux évaluer les associations entre l'atrophie des schPC, les ENF, les plaques amyloïdes et les performances mnésiques.

L'atrophie des schPC pourrait aussi avoir été affectée par d'autres pathologies, en particulier celles liées à la protéine TAR liant l'ADN de 43 kilodaltons (TDP-43), qui sous-tend environ la moitié des dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT). Parmi ses sous-types, l'encéphalopathie limbique liée à TDP-43 chez les personnes âgées (LATE) est particulièrement pertinente (Besser *et al.*, 2020 ; Nelson *et al.*, 2019). Cette pathologie provoque une sclérose hippocampique, généralement après 75 ans en plus d'être une comorbidité fréquente de la MA (Josephs *et al.*, 2014 ; Meneses *et al.*, 2021 ; Nelson *et al.*, 2023). Par conséquent, LATE pourrait contribuer à l'atrophie hippocampique chez les aînés. Toutefois, sa quantification *in vivo* n'est pas encore possible, ce qui limite son étude à des analyses *post mortem* (Duong et Wolk, 2022 ; Hanko *et al.*, 2019). De même, d'autres maladies sous-tendant les DLFT, telles que la maladie à grains argyrophiles ou la maladie de Pick, sont des tauopathies qui ne peuvent pas être mesurées par les radiotraceurs TEP couramment utilisés pour détecter les ENF dans la MA. Lorsqu'il sera possible de développer des traceurs TEP spécifiques pour TDP-43 ou ces autres tauopathies, il sera alors envisageable de mieux différencier leurs effets respectifs sur les modifications volumétriques des structures cérébrales.

D'autres maladies susceptibles de provoquer une amnésie, telles que la démence vasculaire, peuvent également contribuer à une atrophie hippocampique comparable à celle associée à la MA (Hachinski *et al.*, 2012 ; Lalive *et al.*, 2024 ; van de Pol *et al.*, 2011). De même, le diabète, qu'il soit de type 1 ou de type 2, est associé à une atrophie subtile, mais significative de l'hippocampe, avec un effet dose-réponse proportionnel au contrôle glycémique (Mauras *et al.*, 2021 ; Monereo-Sánchez *et al.*, 2023). Bien qu'il soit possible de contrôler statistiquement l'effet de ces deux maladies à l'aide de leurs indicateurs principaux,

la comorbidité fréquente entre celles-ci et la MA pose problème. En effet, un contrôle excessif pourrait masquer une partie de la contribution réelle de la MA à l'atrophie hippocampique (Santiago et Potashkin, 2021). Il serait donc prudent de vérifier d'abord la colinéarité entre les mesures de MA, d'hémoglobine glyquée et d'ischémie avant de procéder à de tels ajustements.

En résumé, de nombreuses maladies et conditions physiologiques augmentent la variabilité des mesures de volume hippocampique. Par conséquent, le volume des scHPC n'est pas diagnostique de la MA. Cette fonction incombe plutôt aux biomarqueurs spécifiques, tels que l'amyloïde  $\beta$  et la protéine tau dans le liquide céphalo-rachidien, dans le plasma ou à l'aide de la TEP (Jack *et al.*, 2024). Cependant, dans un contexte de recherche, les volumes des scHPC restent un outil précieux pour explorer les fonctions mnésiques et l'évolution des troubles cognitifs.

## CONCLUSION

Cette thèse avait pour objectif de détailler l'association entre les plaques d'amyloïde  $\beta$ , les ENF et les performances mnésiques avec les volumes des scHPC. Nous y avons démontré la spécificité spatiale de la toxicité des ENF spécifiquement en utilisant des mesures longitudinales. La progression des ENF dans l'hippocampe est liée à l'atrophie hippocampique lors du vieillissement. Cependant, ces deux marqueurs hippocampiques semblent indépendants ou insuffisants pour expliquer le déclin mnésique. Ceci ne signifie toutefois pas que l'hippocampe n'est pas essentiel aux fonctions mnésiques. Dans cette thèse, nous avons pu lier les scHPC à des processus mnésiques similaires à ce qui a été décrit chez l'animal. Notamment, la contextualisation, accomplie par CA1, était seulement associée à la réussite du test verbal, c'est-à-dire utilisant des stimuli familiers. La récupération des stimuli, qui serait aidée par la complétion et la séparation des représentations, accomplies respectivement par CA2/CA3 et le GD, a aussi été associée aux scHPC qui soutiennent ces fonctions. Ainsi, cette thèse permet de lier la littérature animale, s'intéressant à des processus cognitifs simples, à une littérature relevant de la neuropsychologie et cherchant des explications au déclin cognitif caractéristique du continuum liant le vieillissement normal à la MA.

## ANNEXE A

### Matériel supplémentaire de l'article 1

Supplementary table 1: Summary of statistical tests for linear models of hippocampal subfield volumes with RAVLT delayed recall performance adjusted for age, sex, total intracranial volume and years of education.

| <i>Hippocampal subfield</i> | <i>Hemisphere</i> | <i>DF</i> | <i>Uncorrected value</i> | <i>p-</i> | <i>Adjusted value</i> | <i>p-</i> | <i>Estimated partial <math>\beta</math> [95% CI]</i> |
|-----------------------------|-------------------|-----------|--------------------------|-----------|-----------------------|-----------|------------------------------------------------------|
| CA1                         | Left              | 72        | .017                     |           | .050*                 |           | .292 [.053; .530]                                    |
|                             | Right             | 84        | .001                     |           | .016*                 |           | .372 [.159; .585]                                    |
| DG/CA4                      | Left              | 72        | .189                     |           | .302                  |           | .160 [-.081; .402]                                   |
|                             | Right             | 84        | .016                     |           | .050*                 |           | .255 [.048; .462]                                    |
| SRLM                        | Left              | 72        | .006                     |           | .044*                 |           | .328 [.099; .558]                                    |
|                             | Right             | 84        | .007                     |           | .044*                 |           | .299 [.086; .513]                                    |
| CA2/CA3                     | Left              | 72        | .072                     |           | .143                  |           | .216 [-0.20; .451]                                   |
|                             | Right             | 84        | .196                     |           | .302                  |           | .142 [-.075; .358]                                   |
| Subiculum                   | Left              | 72        | .216                     |           | .309                  |           | .153 [-.091; .397]                                   |
|                             | Right             | 84        | .195                     |           | .302                  |           | .149 [-.078; .377]                                   |

Supplementary table 2: Summary of statistical tests for linear models of hippocampal subfield volumes with RAVLT recognition d' for list A adjusted for age, sex, total intracranial volume and years of education.

| <i>Hippocampal subfield</i> | <i>Hemisphere</i> | <i>DF</i> | <i>Uncorrected value</i> | <i>p-</i> | <i>Adjusted value</i> | <i>p-</i> | <i>Estimated partial <math>\beta</math> [95% CI]</i> |
|-----------------------------|-------------------|-----------|--------------------------|-----------|-----------------------|-----------|------------------------------------------------------|
| CA1                         | Left              | 72        | .013                     |           | .043*                 |           | .293 [.064; .522]                                    |
|                             | Right             | 84        | .002                     |           | .016*                 |           | .341 [.133; .550]                                    |
| DG/CA4                      | Left              | 72        | .154                     |           | .219                  |           | .168 [-.064; .400]                                   |
|                             | Right             | 84        | .049                     |           | .099                  |           | .204 [.001; .407]                                    |
| SRLM                        | Left              | 72        | .004                     |           | .022*                 |           | .326 [.106; .547]                                    |
|                             | Right             | 84        | .027                     |           | .067                  |           | .239 [.028; .449]                                    |
| CA2/CA3                     | Left              | 72        | .191                     |           | .239                  |           | .152 [-.078; .381]                                   |
|                             | Right             | 84        | .364                     |           | .405                  |           | .097 [-.114; .308]                                   |
| Subiculum                   | Left              | 72        | .062                     |           | .103                  |           | .221 [-.011; .453]                                   |
|                             | Right             | 84        | .438                     |           | .438                  |           | .087 [-.135; .310]                                   |



Supplementary table 3: Summary of statistical tests for linear models of hippocampal subfield volumes with AFLT delayed recall performance adjusted for age, sex, total intracranial volume and years of education.

| <i>Hippocampal subfield</i> | <i>Hemisphere</i> | <i>DF</i> | <i>Uncorrected value</i> | <i>p-</i> | <i>Adjusted value</i> | <i>p-</i> | <i>Estimated partial <math>\beta</math> [95% CI]</i> |
|-----------------------------|-------------------|-----------|--------------------------|-----------|-----------------------|-----------|------------------------------------------------------|
| CA1                         | Left              | 72        | .552                     |           | .614                  |           | .073 [-.170; .316]                                   |
|                             | Right             | 84        | .062                     |           | .138                  |           | .209 [-.011; .429]                                   |
| DG/CA4                      | Left              | 72        | .361                     |           | .451                  |           | .110 [-.129; .349]                                   |
|                             | Right             | 84        | .009                     |           | .047*                 |           | .271 [.068; .474]                                    |
| SRLM                        | Left              | 72        | .318                     |           | .425                  |           | .119 [-.117; .356]                                   |
|                             | Right             | 84        | .032                     |           | .079                  |           | .235 [.021; .449]                                    |
| CA2/CA3                     | Left              | 72        | .553                     |           | .614                  |           | .071 [-.165; .307]                                   |
|                             | Right             | 84        | .018                     |           | .050*                 |           | .254 [.045; .462]                                    |
| Subiculum                   | Left              | 72        | .970                     |           | .970                  |           | .005 [-.238; .247]                                   |
|                             | Right             | 84        | .667                     |           | .702                  |           | .049 [-.177; .276]                                   |

Supplementary table 4: Summary of statistical tests for linear models of hippocampal subfield volumes with AFLT recognition d' for list A adjusted for age, sex, total intracranial volume and years of education.

| <i>Hippocampal subfield</i> | <i>Hemisphere</i> | <i>DF</i> | <i>Uncorrected value</i> | <i>p-</i> | <i>Adjusted value</i> | <i>p-</i> | <i>Estimated partial <math>\beta</math> [95% CI]</i> |
|-----------------------------|-------------------|-----------|--------------------------|-----------|-----------------------|-----------|------------------------------------------------------|
| CA1                         | Left              | 72        | .537                     |           | .775                  |           | -.074 [-.313; .165]                                  |
|                             | Right             | 83        | .209                     |           | .696                  |           | .140 [-.081; .365]                                   |
| DG/CA4                      | Left              | 72        | .129                     |           | .644                  |           | -.177 [-.402; .052]                                  |
|                             | Right             | 83        | .617                     |           | .775                  |           | .052 [-.155; .259]                                   |
| SRLM                        | Left              | 72        | .320                     |           | .775                  |           | -.116 [-.345; .114]                                  |
|                             | Right             | 83        | .502                     |           | .775                  |           | .074 [-.145; .294]                                   |
| CA2/CA3                     | Left              | 72        | .071                     |           | .644                  |           | -.208 [-.428; .018]                                  |
|                             | Right             | 83        | .965                     |           | .965                  |           | -.004 [-.215; .205]                                  |
| Subiculum                   | Left              | 72        | .697                     |           | .775                  |           | -.046 [-.285; .191]                                  |
|                             | Right             | 83        | .673                     |           | .775                  |           | .048 [-.178; .275]                                   |

Supplementary table 5: Summary of statistical tests for linear models of hippocampal subfield volumes with AFLT recognition  $d'$  for list B adjusted for age, sex, total intracranial volume and years of education.

| <i>Hippocampal subfield</i> | <i>Hemisphere</i> | <i>DF</i> | <i>Uncorrected value</i> | <i>p-</i> | <i>Adjusted value</i> | <i>p-</i> | <i>Estimated partial <math>\beta</math> [95% CI]</i> |
|-----------------------------|-------------------|-----------|--------------------------|-----------|-----------------------|-----------|------------------------------------------------------|
| CA1                         | Left              | 65        | .729                     |           | .911                  |           | .045 [-.209; .298]                                   |
|                             | Right             | 77        | .367                     |           | .911                  |           | .108 [-.130; .348]                                   |
| DG/CA4                      | Left              | 65        | .494                     |           | .911                  |           | .086 [-.165; .338]                                   |
|                             | Right             | 77        | .642                     |           | .911                  |           | .052 [-.169; .272]                                   |
| SRLM                        | Left              | 65        | .949                     |           | .949                  |           | .008 [-.235; .251]                                   |
|                             | Right             | 77        | .519                     |           | .911                  |           | .075 [-.158; .310]                                   |
| CA2/CA3                     | Left              | 65        | .640                     |           | .911                  |           | -.058 [-.305; .189]                                  |
|                             | Right             | 77        | .625                     |           | .911                  |           | -.057 [-.274; .166]                                  |
| Subiculum                   | Left              | 65        | .223                     |           | .911                  |           | -.153 [-.405; .096]                                  |
|                             | Right             | 77        | .854                     |           | .949                  |           | .022 [-.213; .257]                                   |

Supplementary table 6: Summary of statistical tests for ANCOVAs of hippocampal subfield volumes with amyloid positivity adjusted for age, sex, total intracranial volume, years of education and APOE  $\epsilon 4$  carriership.

| <i>Hippocampal subfield</i> | <i>Hemisphere</i> | <i>F-statistic</i> | <i>DF</i> | <i>Uncorrected p-value</i> | <i>Adjusted value</i> | <i>p-</i> | <i>Adjusted [95% CI]</i> | <i>SMD</i> |
|-----------------------------|-------------------|--------------------|-----------|----------------------------|-----------------------|-----------|--------------------------|------------|
| CA1                         | Left              | 1.35               | 71        | .180                       | .225                  |           | .336 [-.159; .832]       |            |
|                             | Right             | 2.045              | 83        | .044                       | .086                  |           | .479 [.013; .945]        |            |
| DG/CA4                      | Left              | 2.08               | 71        | .041                       | .086                  |           | .482 [.020; .944]        |            |
|                             | Right             | 2.11               | 83        | .038                       | .086                  |           | .446 [.026; .866]        |            |
| SRLM                        | Left              | 1.76               | 71        | .083                       | .128                  |           | .410 [-.055; .876]       |            |
|                             | Right             | 2.01               | 83        | .047                       | .086                  |           | .449 [.005; .892]        |            |
| CA2/CA3                     | Left              | 1.55               | 71        | .125                       | .179                  |           | .369 [-.105; .842]       |            |
|                             | Right             | 1.22               | 83        | .226                       | .266                  |           | .271 [-.172; .715]       |            |
| Subiculum                   | Left              | 0.67               | 71        | .545                       | .574                  |           | .150 [-.642; .342]       |            |
|                             | Right             | 1.11               | 83        | .270                       | .300                  |           | .264 [-.209; .738]       |            |

Supplementary table 7: Summary of statistical tests for ANCOVAs of hippocampal subfield volumes with tau positivity adjusted for age, sex, total intracranial volume, years of education and APOE ε4 carriership.

| <i>Hippocampal subfield</i> | <i>Hemisphere</i> | <i>F-statistic</i> | <i>DF</i> | <i>Uncorrected p-value</i> | <i>Adjusted value</i> | <i>p-Adjusted [95% CI]</i> | <i>SMD</i> |
|-----------------------------|-------------------|--------------------|-----------|----------------------------|-----------------------|----------------------------|------------|
| <i>CA1</i>                  | Left              | 2.06               | 71        | .043                       | .086                  | .491 [.015; .966]          |            |
|                             | Right             | 2.51               | 83        | .014                       | .056                  | .585 [.122; 1.049]         |            |
| <i>DG/CA4</i>               | Left              | 4.20               | 71        | .000                       | .002*                 | .876 [.460; 1.292]         |            |
|                             | Right             | 2.63               | 83        | .010                       | .050*                 | .552 [.135; .970]          |            |
| <i>SRLM</i>                 | Left              | 2.95               | 71        | .004                       | .029*                 | .649 [.210; 1.087]         |            |
|                             | Right             | 2.42               | 83        | .018                       | .059                  | .538 [.096; .981]          |            |
| <i>CA2/CA3</i>              | Left              | 3.10               | 71        | .002                       | .028*                 | .686 [.245; 1.127]         |            |
|                             | Right             | 1.77               | 83        | .080                       | .128                  | .394 [-.048; .837]         |            |
| <i>Subiculum</i>            | Left              | 0.26               | 71        | .797                       | .797                  | .062 [-.419; .544]         |            |
|                             | Right             | 1.37               | 83        | .174                       | .225                  | .328 [-.147; .802]         |            |

## ANNEXE B

### Matériel supplémentaire de l'article 2

#### Supplementary analyses

Among the cognitively normal participants, RAVLT-DR and RAVLT-DI were significantly associated with the baseline Braak II tau-PET SUVR ( $\beta_{STD} < -0.288$ ;  $p < 0.003$ ). No RAVLT-RI measure nor RAVLT-DR or RAVLT-DI rates of change were significantly associated with either Braak II tau-PET SUVR or rate of change ( $\beta_{STD} > -0.181$ ;  $p > 0.117$ ). Therefore, only cross-sectional analyses of baseline RAVLT-DR and RAVLT-DI with Braak II tau-PET SUVR could be performed in the cognitively normal subgroup.

However, further priors for a mediation analysis were not achieved. First, only the right CA2/CA3 volume was significantly associated with Braak II tau-PET SUVR ( $\beta_{STD} = 0.212$ ;  $p = 0.015$ ; others:  $\beta_{STD} > 0.181$ ;  $p > 0.105$ ). Second, the right CA2/CA3 volume was not significantly associated with the RAVLT-DR score ( $\beta_{STD} = 0.005$ ;  $p = 0.958$ ; others:  $\beta_{STD} < 0.145$ ;  $p > 0.140$ ) or the RAVLT-DI score ( $\beta_{STD} = 0.028$ ;  $p = 0.794$ ; others:  $\beta_{STD} < 0.117$ ;  $p > 0.262$ ). Therefore, hippocampal subfield volumes were not found to mediate the association between RAVLT scores and Braak II tau-PET SUVR.

## Supplementary tables

Supplementary table 1: Results of semi-partial regressions between the global amyloid-PET and the baseline tau-PET standardized uptake value ratio (SUVR) within each Braak stages. The models included age, the presence of APOE  $\epsilon 4$  and sex as covariates.  $p_{corr}$  = p-value corrected though the Benjamini-Hochberg False Discovery Rate procedure.  $\beta_{STD}$  = standardized beta.

|                |               | Braak I SUVR | Braak II SUVR | Braak III SUVR | Braak IV SUVR | Braak V SUVR | Braak VI SUVR |
|----------------|---------------|--------------|---------------|----------------|---------------|--------------|---------------|
| Global AB SUVR | p             | 0.000        | 0.000         | 0.000          | 0.000         | 0.000        | 0.000         |
|                | $p_{corr}$    | 0.000        | 0.000         | 0.000          | 0.000         | 0.000        | 0.000         |
|                | $\beta_{STD}$ | 0.766        | 0.697         | 0.545          | 0.570         | 0.493        | 0.329         |

Supplementary table 2: Results of semi-partial regressions between the global amyloid-PET standardized uptake value ratio (SUVR) and rate of change and the tau-PET rate of change within each Braak stages. The models included age, the presence of APOE  $\epsilon 4$  and sex as covariates.  $p_{corr}$  = p-value corrected though the Benjamini-Hochberg False Discovery Rate procedure.  $\beta_{STD}$  = standardized beta.

|                          |               | Braak I Rate of change | Braak II Rate of change | Braak III Rate of change | Braak IV Rate of change | Braak V Rate of change | Braak VI Rate of change |
|--------------------------|---------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| Global AB SUVR           | p             | 0.383                  | 0.345                   | 0.000                    | 0.000                   | 0.000                  | 0.001                   |
|                          | $p_{corr}$    | 0.383                  | 0.383                   | 0.000                    | 0.000                   | 0.000                  | 0.001                   |
|                          | $\beta_{STD}$ | 0.096                  | 0.107                   | 0.409                    | 0.489                   | 0.439                  | 0.371                   |
| Global AB Rate of change | p             | 0.160                  | 0.611                   | 0.901                    | 0.852                   | 0.987                  | 0.828                   |
|                          | $p_{corr}$    | 0.987                  | 0.987                   | 0.987                    | 0.987                   | 0.987                  | 0.987                   |
|                          | $\beta_{STD}$ | 0.182                  | -0.067                  | 0.016                    | 0.026                   | 0.002                  | -0.029                  |

Supplementary table 3: Results of semi-partial regressions between the baseline tau and amyloid-PET standardized uptake value ratio (SUVR) and the hippocampal subfield volumes. The models included age, the presence of APOE  $\epsilon$ 4 and sex as covariates.  $p_{\text{corr}}$  = p-value corrected through the Benjamini-Hochberg False Discovery Rate procedure.  $\beta_{\text{STD}}$  = standardized beta; CA = Cornu ammonis; DG = dentate gyrus; SRLM = Strata radiatum, lacunosum and moleculare.

|                               |                      | Left CA1<br>volume | Left<br>CA2/CA3<br>volume | Left DG<br>volume | Left subiculum<br>volume | Left SRLM<br>volume | Right CA1<br>volume | Right<br>CA2/CA3<br>volume | Right DG<br>volume | Right subiculum<br>volume | Right<br>SRLM<br>volume |
|-------------------------------|----------------------|--------------------|---------------------------|-------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|--------------------|---------------------------|-------------------------|
| <b>Global<br/>AB<br/>SUVR</b> | p                    | 0.681              | 0.341                     | 0.020             | 0.501                    | 0.082               | 0.008               | 0.027                      | 0.000              | 0.000                     | 0.000                   |
|                               | $p_{\text{corr}}$    | 0.681              | 0.426                     | 0.040             | 0.557                    | 0.117               | 0.019               | 0.045                      | 0.000              | 0.001                     | 0.000                   |
|                               | $\beta_{\text{STD}}$ | -0.039             | -0.094                    | -0.214            | -0.062                   | -0.158              | -0.233              | -0.178                     | -0.311             | -0.328                    | -0.335                  |
| <b>Braak I<br/>SUVR</b>       | p                    | 0.500              | 0.337                     | 0.017             | 0.157                    | 0.021               | 0.014               | 0.142                      | 0.000              | 0.000                     | 0.000                   |
|                               | $p_{\text{corr}}$    | 0.500              | 0.374                     | 0.034             | 0.196                    | 0.034               | 0.034               | 0.196                      | 0.001              | 0.001                     | 0.002                   |
|                               | $\beta_{\text{STD}}$ | -0.064             | -0.095                    | -0.218            | -0.132                   | -0.209              | -0.218              | -0.119                     | -0.296             | -0.321                    | -0.289                  |
| <b>Braak II<br/>SUVR</b>      | p                    | 0.742              | 0.438                     | 0.009             | 0.043                    | 0.044               | 0.062               | 0.154                      | 0.000              | 0.000                     | 0.005                   |
|                               | $p_{\text{corr}}$    | 0.742              | 0.487                     | 0.023             | 0.073                    | 0.073               | 0.088               | 0.193                      | 0.002              | 0.002                     | 0.017                   |
|                               | $\beta_{\text{STD}}$ | -0.030             | -0.075                    | -0.232            | -0.184                   | -0.178              | -0.163              | -0.113                     | -0.280             | -0.327                    | -0.229                  |
| <b>Braak III<br/>SUVR</b>     | p                    | 0.560              | 0.097                     | 0.018             | 0.097                    | 0.027               | 0.265               | 0.017                      | 0.000              | 0.003                     | 0.003                   |
|                               | $p_{\text{corr}}$    | 0.560              | 0.121                     | 0.035             | 0.121                    | 0.045               | 0.295               | 0.035                      | 0.002              | 0.010                     | 0.010                   |
|                               | $\beta_{\text{STD}}$ | 0.055              | -0.162                    | -0.214            | -0.153                   | -0.198              | -0.098              | -0.189                     | -0.297             | -0.262                    | -0.244                  |

Supplementary table 4: Results of semi-partial regressions between the baseline tau and amyloid-PET SUVR and the hippocampal subfield volumes rates of change. The models included age, the presence of APOE  $\epsilon$ 4 and sex as covariates.  $p_{corr}$  = p-value corrected though the Benjamini-Hochberg False Discovery Rate procedure.  $\beta_{STD}$  = standardized beta; CA = Cornu ammonis; DG = dentate gyrus; SRLM = Strata radiatum, lacunosum and moleculare.

|                               |               | Left<br>CA1<br>rate of<br>change | Left<br>CA2/CA3<br>rate of<br>change | Left DG<br>rate of<br>change | Left<br>subiculum<br>rate of<br>change | Left<br>SRLM<br>rate of<br>change | Right<br>CA1 rate<br>of<br>change | Right<br>CA2/CA3<br>rate of<br>change | Right<br>DG rate<br>of<br>change | Right<br>subiculum<br>rate of<br>change | Right<br>SRLM<br>rate of<br>change |
|-------------------------------|---------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Global<br/>AB<br/>SUVR</b> | p             | 0.980                            | 0.618                                | 0.239                        | 0.070                                  | 0.143                             | 0.031                             | 0.006                                 | 0.809                            | 0.342                                   | 0.079                              |
|                               | $p_{corr}$    | 0.980                            | 0.773                                | 0.399                        | 0.198                                  | 0.286                             | 0.153                             | 0.061                                 | 0.899                            | 0.489                                   | 0.198                              |
|                               | $\beta_{STD}$ | 0.003                            | -0.065                               | -0.146                       | -0.233                                 | -0.185                            | -0.248                            | -0.305                                | -0.028                           | -0.109                                  | -0.200                             |
| <b>Braak I<br/>SUVR</b>       | p             | 0.805                            | 0.418                                | 0.024                        | 0.271                                  | 0.232                             | 0.099                             | 0.004                                 | 0.330                            | 0.477                                   | 0.133                              |
|                               | $p_{corr}$    | 0.805                            | 0.523                                | 0.119                        | 0.451                                  | 0.451                             | 0.330                             | 0.037                                 | 0.472                            | 0.530                                   | 0.333                              |
|                               | $\beta_{STD}$ | -0.032                           | -0.105                               | -0.276                       | -0.143                                 | -0.152                            | -0.194                            | -0.329                                | -0.113                           | -0.084                                  | -0.174                             |
| <b>Braak II<br/>SUVR</b>      | p             | 0.782                            | 0.842                                | 0.350                        | 0.420                                  | 0.339                             | 0.503                             | 0.028                                 | 0.451                            | 0.857                                   | 0.664                              |
|                               | $p_{corr}$    | 0.857                            | 0.857                                | 0.839                        | 0.839                                  | 0.839                             | 0.839                             | 0.276                                 | 0.839                            | 0.857                                   | 0.857                              |
|                               | $\beta_{STD}$ | 0.036                            | 0.026                                | -0.115                       | -0.104                                 | -0.121                            | -0.079                            | -0.251                                | -0.087                           | 0.021                                   | -0.050                             |
| <b>Braak III<br/>SUVR</b>     | p             | 0.219                            | 0.568                                | 0.115                        | 0.205                                  | 0.598                             | 0.039                             | 0.021                                 | 0.706                            | 0.127                                   | 0.077                              |
|                               | $p_{corr}$    | 0.312                            | 0.665                                | 0.254                        | 0.312                                  | 0.665                             | 0.193                             | 0.193                                 | 0.706                            | 0.254                                   | 0.254                              |
|                               | $\beta_{STD}$ | -0.163                           | 0.076                                | -0.200                       | -0.169                                 | -0.069                            | -0.242                            | -0.265                                | -0.044                           | -0.180                                  | -0.205                             |

Supplementary table 5: Results of semi-partial regressions between the tau and amyloid-PET rates of change and the hippocampal subfield volumes rates of change. The models included age, the presence of APOE  $\epsilon 4$  and sex as covariates.  $p_{corr}$  = p-value corrected though the Benjamini-Hochberg False Discovery Rate procedure.  $\beta_{STD}$  = standardized beta; CA = Cornu ammonis; DG = dentate gyrus; SRLM = Strata radiatum, lacunosum and moleculare.

|                                             |               | Left<br>CA1<br>rate of<br>change | Left<br>CA2/CA3<br>rate of<br>change | Left DG<br>rate of<br>change | Left<br>subiculum<br>rate of<br>change | Left<br>SRLM<br>rate of<br>change | Right<br>CA1 rate<br>of<br>change | Right<br>CA2/CA3<br>rate of<br>change | Right DG<br>rate of<br>change | Right<br>subiculum<br>rate of<br>change | Right<br>SRLM rate<br>of<br>change |
|---------------------------------------------|---------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Global<br/>AB rate<br/>of<br/>change</b> | p             | 0.260                            | 0.867                                | 0.116                        | 0.749                                  | 0.499                             | 0.908                             | 0.717                                 | 0.803                         | 0.935                                   | 0.354                              |
|                                             | $p_{corr}$    | 0.935                            | 0.935                                | 0.935                        | 0.935                                  | 0.935                             | 0.935                             | 0.935                                 | 0.935                         | 0.935                                   | 0.935                              |
|                                             | $\beta_{STD}$ | 0.184                            | 0.027                                | 0.243                        | -0.053                                 | 0.105                             | -0.015                            | 0.048                                 | 0.033                         | -0.011                                  | 0.125                              |
| <b>Braak I<br/>rate of<br/>change</b>       | p             | 0.171                            | 0.566                                | 0.060                        | 0.059                                  | 0.229                             | 0.261                             | 0.085                                 | 0.741                         | 0.038                                   | 0.047                              |
|                                             | $p_{corr}$    | 0.284                            | 0.629                                | 0.150                        | 0.150                                  | 0.326                             | 0.326                             | 0.170                                 | 0.741                         | 0.150                                   | 0.150                              |
|                                             | $\beta_{STD}$ | -0.186                           | -0.078                               | -0.244                       | -0.258                                 | -0.163                            | -0.129                            | -0.197                                | -0.038                        | -0.237                                  | -0.225                             |
| <b>Braak II<br/>rate of<br/>change</b>      | p             | 0.003                            | 0.372                                | 0.021                        | 0.756                                  | 0.454                             | 0.003                             | 0.390                                 | 0.091                         | 0.007                                   | 0.030                              |
|                                             | $p_{corr}$    | 0.013                            | 0.487                                | 0.052                        | 0.756                                  | 0.505                             | 0.013                             | 0.487                                 | 0.152                         | 0.024                                   | 0.059                              |
|                                             | $\beta_{STD}$ | -0.385                           | -0.097                               | -0.312                       | -0.028                                 | -0.098                            | -0.340                            | -0.112                                | -0.152                        | -0.309                                  | -0.268                             |
| <b>Braak III<br/>rate of<br/>change</b>     | p             | 0.150                            | 0.974                                | 0.110                        | 0.634                                  | 0.767                             | 0.012                             | 0.064                                 | 0.592                         | 0.455                                   | 0.084                              |
|                                             | $p_{corr}$    | 0.300                            | 0.974                                | 0.276                        | 0.792                                  | 0.852                             | 0.118                             | 0.276                                 | 0.792                         | 0.758                                   | 0.276                              |
|                                             | $\beta_{STD}$ | -0.196                           | -0.004                               | -0.208                       | -0.066                                 | -0.041                            | -0.291                            | -0.217                                | 0.063                         | -0.089                                  | -0.201                             |



Supplementary table 6: Results of semi-partial regressions between the tau and amyloid-PET rates of change and the hippocampal subfield volumes rates of change within amyloid status subgroups. The models included age, the presence of APOE  $\epsilon$ 4 and sex as covariates.  $\beta_{STD}$  = standardized beta; CA = Cornu ammonis; DG = dentate gyrus; SRLM = Strata radiatum, lacunosum and moleculare.

| Within the amyloid positive subgroup |               | Left CA1 rate of change | Right CA1 rate of change | Right subiculum rate of change |
|--------------------------------------|---------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Braak II rate of change              | p             | 0.158                   | 0.050                    | 0.126                          |
|                                      | $\beta_{STD}$ | -0.373                  | -0.428                   | -0.328                         |
| Within the amyloid negative subgroup |               | Left CA1 rate of change | Right CA1 rate of change | Right subiculum rate of change |
| Braak II rate of change              | p             | 0.004                   | 0.058                    | 0.090                          |
|                                      | $\beta_{STD}$ | -0.465                  | -0.270                   | -0.244                         |

Supplementary table 7: Results of semi-partial regressions between the hippocampal subfield volumes and the baseline score and rate of change of the Rey Auditory Verbal Learning Test – delayed recall (RAVLT-DR), retroactive interference (RAVLT-RI) and recognition discrimination index (RAVLT-DI). The models included age, the presence of APOE  $\epsilon$ 4, years of education and sex as covariates.  $\beta_{STD}$  = standardized beta; DG = dentate gyrus; SRLM = Strata radiatum, lacunosum and moleculare.

| Within the whole group               |               | Left DG volume | Right DG volume | Right subiculum volume | Right SRLM volume |
|--------------------------------------|---------------|----------------|-----------------|------------------------|-------------------|
| Baseline RAVLT-DR score              | p             | 0.004          | 0.047           | 0.026                  | 0.003             |
|                                      | $\beta_{STD}$ | 0.256          | 0.173           | 0.175                  | 0.250             |
| RAVLT-DR rate of change              | p             | 0.460          | 0.580           | 0.975                  | 0.682             |
|                                      | $\beta_{STD}$ | -0.088         | 0.063           | 0.003                  | 0.045             |
| Baseline RAVLT-RI score              | p             | 0.172          | 0.022           | 0.189                  | 0.017             |
|                                      | $\beta_{STD}$ | 0.136          | 0.205           | 0.114                  | 0.212             |
| Baseline RAVLT-DI score              | p             | 0.003          | 0.003           | 0.010                  | 0.001             |
|                                      | $\beta_{STD}$ | 0.264          | 0.254           | 0.213                  | 0.285             |
| Within the amyloid positive subgroup |               | Left DG volume | Right DG volume | Right subiculum volume | Right SRLM volume |
| Baseline RAVLT-DR score              | p             | 0.001          | 0.034           | 0.217                  | 0.014             |
|                                      | $\beta_{STD}$ | 0.544          | 0.318           | 0.185                  | 0.364             |
| Baseline Braak II SUVR               | p             | 0.041          | 0.013           | 0.143                  | 0.039             |
|                                      | $\beta_{STD}$ | -0.313         | -0.317          | -0.187                 | -0.267            |

## BIBLIOGRAPHIE

- Acsády, L. et Káli, S. (2007). Models, structure, function: the transformation of cortical signals in the dentate gyrus. Dans H. E. Scharfman (dir.), *Progress in Brain Research* (vol. 163, p. 577-599). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)63031-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63031-3)
- Adams, J. N., Márquez, F., Larson, M. S., Janecek, J. T., Miranda, B. A., Noche, J. A., Taylor, L., Hollearn, M. K., McMillan, L., Keator, D. B., Head, E., Rissman, R. A. et Yassa, M. A. (2023). Differential involvement of hippocampal subfields in the relationship between Alzheimer's pathology and memory interference in older adults. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 15(2), e12419. <https://doi.org/10.1002/dad2.12419>
- Aggleton, J. P. (2012). Multiple anatomical systems embedded within the primate medial temporal lobe: Implications for hippocampal function. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(7), 1579-1596. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.09.005>
- Aggleton, J. P. et Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *The Behavioral and Brain Sciences*, 22(3), 425-444; discussion 444-489.
- Aggleton, J. P., Nelson, A. J. D. et O'Mara, S. M. (2022). Time to retire the serial Papez circuit: Implications for space, memory, and attention. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 140, 104813. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104813>
- Aggleton, J. P., Vann, S. D. et O'Mara, S. M. (2023). Converging diencephalic and hippocampal supports for episodic memory. *Neuropsychologia*, 191, 108728. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2023.108728>
- Aghourian, M., Legault-Denis, C., Soucy, J.-P., Rosa-Neto, P., Gauthier, S., Kostikov, A., Gravel, P. et Bedard, M.-A. (2017). Quantification of brain cholinergic denervation in Alzheimer's disease using PET imaging with [<sup>18</sup>F]-FEOBV. *Molecular Psychiatry*, 22(11), 1531-1538. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.183>
- Aguero, C., Dhaynaut, M., Normandin, M. D., Amaral, A. C., Guehl, N. J., Neelamegam, R., Marquie, M., Johnson, K. A., El Fakhri, G., Frosch, M. P. et Gomez-Isla, T. (2019). Autoradiography validation of novel tau PET tracer [F-18]-MK-6240 on human postmortem brain tissue. *Acta Neuropathologica Communications*, 7(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0686-6>
- Albasser, M. M., Poirier, G. L. et Aggleton, J. P. (2010). Qualitatively different modes of perirhinal-hippocampal engagement when rats explore novel vs. familiar objects as revealed by c-Fos imaging. *European Journal of Neuroscience*, 31(1), 134-147. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.07042.x>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B. et Phelps, C. H. (2011). 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. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270-279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>

- Ali, A., Ronickom, J. F. A. et Swaminathan, R. (2024). Assessment of structural variations in fornix of MCI and AD using MR images and geometrical features. *Journal of Medical and Biological Engineering*, 44(4), 548-555. <https://doi.org/10.1007/s40846-024-00883-7>
- Allen, G., Barnard, H., McColl, R., Hester, A. L., Fields, J. A., Weiner, M. F., Ringe, W. K., Lipton, A. M., Brooker, M., McDonald, E., Rubin, C. D. et Cullum, C. M. (2007). Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 64(10), 1482-1487. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.10.1482>
- Allison, S. L., Jonaitis, E. M., Kosciak, R. L., Hermann, B. P., Mueller, K. D., Cary, R. P., Ma, Y., Rowley, H. A., Carlsson, C. M., Asthana, S., Zetterberg, H., Blennow, K., Bendlin, B. B. et Johnson, S. C. (2021). Neurodegeneration, Alzheimer's disease biomarkers, and longitudinal verbal learning and memory performance in late middle age. *Neurobiology of Aging*, 102, 151-160. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.01.030>
- Alzheimer, A. (1911). Über eigenartige Krankheitsfalle des späteren Alters. *Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr*, 4, 356-85.
- Amaral, D. G. (1978). A golgi study of cell types in the hilar region of the hippocampus in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 182(5), 851-914. <https://doi.org/10.1002/cne.901820508>
- Amaral, R. S. C., Park, M. T. M., Devenyi, G. A., Lynn, V., Pipitone, J., Winterburn, J., Chavez, S., Schira, M., Lobaugh, N. J., Voineskos, A. N., Pruessner, J. C. et Chakravarty, M. M. (2018). Manual segmentation of the fornix, fimbria, and alveus on high-resolution 3T MRI: Application via fully-automated mapping of the human memory circuit white and grey matter in healthy and pathological aging. *NeuroImage*, 170, 132-150. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.10.027>
- Andrews, S. J., Fulton-Howard, B. et Goate, A. (2020). Interpretation of risk loci from genome-wide association studies of Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 19(4), 326-335. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30435-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30435-1)
- Apostolova, I., Lange, C., Mäurer, A., Suppa, P., Spies, L., Grothe, M. J., Nierhaus, T., Fiebach, J. B., Steinhagen-Thiessen, E. et Buchert, R. (2018). Hypermetabolism in the hippocampal formation of cognitively impaired patients indicates detrimental maladaptation. *Neurobiology of Aging*, 65, 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.01.002>
- Apostolova, L. G., Dutton, R. A., Dinov, I. D., Hayashi, K. M., Toga, A. W., Cummings, J. L. et Thompson, P. M. (2006). Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Archives of Neurology*, 63(5), 693-699. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.5.693>
- Aschenbrenner, A. J., Gordon, B. A., Benzinger, T. L. S., Morris, J. C. et Hassenstab, J. J. (2018). Influence of tau PET, amyloid PET, and hippocampal volume on cognition in Alzheimer disease. *Neurology*, 91(9), e859-e866. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006075>
- Atucha, E., Karew, A., Kitsukawa, T. et Sauvage, M. M. (2017). Recognition memory: Cellular evidence of a massive contribution of the LEC to familiarity and a lack of involvement of the hippocampal subfields CA1 and CA3. *Hippocampus*, 27(10), 1083-1092. <https://doi.org/10.1002/hipo.22754>

- Augustinack, J. C., Schneider, A., Mandelkow, E.-M. et Hyman, B. T. (2002). Specific tau phosphorylation sites correlate with severity of neuronal cytopathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 103(1), 26-35. <https://doi.org/10.1007/s004010100423>
- Aumont, E., Bussy, A., Bedard, M.-A., Bezgin, G., Therriault, J., Savard, M., Fernandez Arias, J., Sziklas, V., Vitali, P., Poltronetti, N. M., Pallen, V., Thomas, E., Gauthier, S., Kobayashi, E., Rahmouni, N., Stevenson, J., Tissot, C., Chakravarty, M. M. et Rosa-Neto, P. (2023). Hippocampal subfield associations with memory depend on stimulus modality and retrieval mode. *Brain Communications*, 5(6), fcad309. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad309>
- Avants, B. B., Tustison, N. J., Song, G., Cook, P. A., Klein, A. et Gee, J. C. (2011). A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *NeuroImage*, 54(3), 2033-2044. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.025>
- Azahara, O., Antonio, F.-R., Felix, L. et Steven, S. A. (2020). Hippocampal CA2 sharp-wave ripples reactivate and promote social memory. *Nature*, 587(7833), 264-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2758-y>
- Babiloni, C., Vecchio, F., Mirabella, G., Sebastiano, F., Gennaro, G. D., Quarato, P. P., Buffo, P., Esposito, V., Manfredi, M., Cantore, G. et Eusebi, F. (2010). Activity of hippocampal, amygdala, and neocortex during the Rey auditory verbal learning test: An event-related potential study in epileptic patients. *Clinical Neurophysiology*, 121(8), 1351-1357. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.02.160>
- Baek, M. S., Cho, H., Lee, H. S., Choi, J. Y., Lee, J. H., Ryu, Y. H., Lee, M. S. et Lyoo, C. H. (2020). Temporal trajectories of in vivo tau and amyloid- $\beta$  accumulation in Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 47(12), 2879-2886. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04773-3>
- Barry, D. N., Clark, I. A. et Maguire, E. A. (2021). The relationship between hippocampal subfield volumes and autobiographical memory persistence. *Hippocampus*, 31(4), 362-374. <https://doi.org/10.1002/hipo.23293>
- Bartel, F., Visser, M., de Ruiter, M., Belderbos, J., Barkhof, F., Vrenken, H., de Munck, J. C. et van Herk, M. (2019). Non-linear registration improves statistical power to detect hippocampal atrophy in aging and dementia. *NeuroImage: Clinical*, 23, 101902. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101902>
- Bedford, S. A., Park, M. T. M., Devenyi, G. A., Tullo, S., Germann, J., Patel, R., Anagnostou, E., Baron-Cohen, S., Bullmore, E. T., Chura, L. R., Craig, M. C., Ecker, C., Floris, D. L., Holt, R. J., Lenroot, R., Lerch, J. P., Lombardo, M. V., Murphy, D. G. M., Raznahan, A., ... Chakravarty, M. M. (2020). Large-scale analyses of the relationship between sex, age and intelligence quotient heterogeneity and cortical morphometry in autism spectrum disorder. *Molecular Psychiatry*, 25(3), 614-628. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0420-6>
- Belder, C. R. S., Boche, D., Nicoll, J. A. R., Jaunmuktane, Z., Zetterberg, H., Schott, J. M., Barkhof, F. et Fox, N. C. (2024). Brain volume change following anti-amyloid  $\beta$  immunotherapy for Alzheimer's disease: amyloid-removal-related pseudo-atrophy. *The Lancet Neurology*, 23(10), 1025-1034. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00335-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00335-1)

- Bell, W. R., An, Y., Kageyama, Y., English, C., Rudow, G. L., Pletnikova, O., Thambisetty, M., O'Brien, R., Moghekar, A. R., Albert, M. S., Rabins, P. V., Resnick, S. M. et Troncoso, J. C. (2019). Neuropathologic, genetic, and longitudinal cognitive profiles in primary age-related tauopathy (PART) and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 15(1), 8-16. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.215>
- Benarroch, E. E. (2013). Adult neurogenesis in the dentate gyrus: General concepts and potential implications. *Neurology*, 81(16), 1443-1452. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a9a156>
- Bender, A. R., Daugherty, A. M. et Raz, N. (2013). Vascular risk moderates associations between hippocampal subfield volumes and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 25(11), 1851-1862. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00435](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00435)
- Benjamini, Y. et Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 57(1), 289-300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Bennett, R. E., DeVos, S. L., Dujardin, S., Corjuc, B., Gor, R., Gonzalez, J., Roe, A. D., Frosch, M. P., Pitstick, R., Carlson, G. A. et Hyman, B. T. (2017). Enhanced Tau Aggregation in the Presence of Amyloid  $\beta$ . *The American Journal of Pathology*, 187(7), 1601-1612. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.03.011>
- Bernstein, H. L., Lu, Y.-L., Leary, P., Jain, S., Lacefield, C. O., Botterill, J. J. et Scharfman, H. E. (2020, 6 juin). *Excitatory effects of dentate gyrus mossy cells on granule cells and area CA3: an vitro and in vivo study in adult mice*, 2020.06.06.137844. bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.06.06.137844>
- Berron, D., Vogel, J. W., Insel, P. S., Pereira, J. B., Xie, L., Wisse, L. E. M., Yushkevich, P. A., Palmqvist, S., Mattsson-Carlgrén, N., Stomrud, E., Smith, R., Strandberg, O. et Hansson, O. (2021). Early stages of tau pathology and its associations with functional connectivity, atrophy and memory. *Brain*, 144(9), 2771-2783. <https://doi.org/10.1093/brain/awab114>
- Besser, L. M., Teylan, M. A. et Nelson, P. T. (2020). Limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): clinical and neuropathological associations. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 79(3), 305-313. <https://doi.org/10.1093/jnen/nl2126>
- Betthausen, T. J., Cody, K. A., Zammit, M. D., Murali, D., Converse, A. K., Barnhart, T. E., Stone, C. K., Rowley, H. A., Johnson, S. C. et Christian, B. T. (2019). In vivo characterization and quantification of neurofibrillary tau PET radioligand 18F-MK-6240 in humans from Alzheimer disease dementia to young controls. *Journal of Nuclear Medicine*, 60(1), 93-99. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.209650>
- Bird, A. D., Cuntz, H. et Jedlicka, P. (2024). Robust and consistent measures of pattern separation based on information theory and demonstrated in the dentate gyrus. *PLOS Computational Biology*, 20(2), e1010706. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010706>
- Bischof, G. N., Endepols, H., van Eimeren, T. et Drzezga, A. (2017). Tau-imaging in neurodegeneration. *Methods*, 130, 114-123. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2017.08.003>

- Bobinski, M., de Leon, M. J., Wegiel, J., DeSanti, S., Convit, A., Saint Louis, L. A., Rusinek, H. et Wisniewski, H. M. (1999). The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 95(3), 721-725. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(99\)00476-5](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(99)00476-5)
- Bobinski, M., Wegiel, J., Tarnawski, M., Bobinski, M., Reisberg, B., de Leon, M. J., Miller, D. C. et Wisniewski, H. M. (1997). Relationships between regional neuronal loss and neurofibrillary changes in the hippocampal formation and duration and severity of Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 56(4), 414-420. <https://doi.org/10.1097/00005072-199704000-00010>
- Bocanegra, Y., Fox-Fuller, J. T., Baena, A., Guzmán-Vélez, E., Vila-Castelar, C., Martínez, J., Torrico-Teave, H., Lopera, F. et Quiroz, Y. T. (2021). Association between visual memory and in-vivo amyloid and tau pathology in preclinical autosomal dominant Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 27(1), 47. <https://doi.org/10.1017/S1355617720000673>
- Böhm, C., Peng, Y., Geiger, J. R. P. et Schmitz, D. (2018). Routes to, from and within the subiculum. *Cell and Tissue Research*, 373(3), 557-563. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2848-4>
- Bonner-Jackson, A., Mahmoud, S., Miller, J. et Banks, S. J. (2015). Verbal and non-verbal memory and hippocampal volumes in a memory clinic population. *Alzheimer's Research & Therapy*, 7(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0147-9>
- Bouffard, N. R., Fidalgo, C., Brunec, I. K., Lee, A. C. H. et Barense, M. D. (2023). Older adults can use memory for distinctive objects, but not distinctive scenes, to rescue associative memory deficits. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 31(2), 362-386. <https://doi.org/10.1080/13825585.2023.2170966>
- Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H. et Del Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathologica*, 112(4), 389-404. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0127-z>
- Braak, H. et Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239-259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Braak, H., Braak, E. et Bohl, J. (1993). Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *European Neurology*, 33(6), 403-408. <https://doi.org/10.1159/000116984>
- Braak, H. et Del Tredici, K. (2020). From the entorhinal region via the prosubiculum to the dentate fascia: Alzheimer disease-related neurofibrillary changes in the temporal allocortex. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 79(2), 163-175. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz123>
- Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E. et Del Tredici, K. (2011). Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 70(11), 960-969. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318232a379>
- Broadhouse, K. M., Mowszowski, L., Duffy, S., Leung, I., Cross, N., Valenzuela, M. J. et Naismith, S. L. (2019). Memory performance correlates of hippocampal subfield volume in mild cognitive

- impairment subtype. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13.  
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00259>
- Broca, P. (1861). Sur le principe des localisations cérébrales. *Bulletin de la Société d'Anthropologie*, 2, 190-204.
- Brodt, S. et Gais, S. (2021). Memory engrams in the neocortex. *The Neuroscientist*, 27(4), 427-444.  
<https://doi.org/10.1177/1073858420941528>
- Buée, L., Troquier, L., Burnouf, S., Belarbi, K., Van der Jeugd, A., Ahmed, T., Fernandez-Gomez, F., Caillierez, R., Grosjean, M.-E., Begard, S., Barbot, B., Demeyer, D., Obriot, H., Brion, I., Buée-Scherrer, V., Maurage, C.-A., Balschun, D., D'Hooze, R., Hamdane, M., ... Sergeant, N. (2010). From tau phosphorylation to tau aggregation: what about neuronal death? *Biochemical Society Transactions*, 38(4), 967-972. <https://doi.org/10.1042/BST0380967>
- Burgess, N., Maguire, E. A. et O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, 35(4), 625-641. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00830-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00830-9)
- Bussy, A., Patel, R., Plitman, E., Tullo, S., Salaciak, A., Bedford, S. A., Farzin, S., Béland, M.-L., Valiquette, V., Kazazian, C., Tardif, C. L., Devenyi, G. A. et Chakravarty, M. M. (2021a). Hippocampal shape across the healthy lifespan and its relationship with cognition. *Neurobiology of Aging*, 106, 153-168. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.03.018>
- Bussy, A., Plitman, E., Patel, R., Tullo, S., Salaciak, A., Bedford, S. A., Farzin, S., Béland, M.-L., Valiquette, V., Kazazian, C., Tardif, C. L., Devenyi, G. A. et Chakravarty, M. M. (2021b). Hippocampal subfield volumes across the healthy lifespan and the effects of MR sequence on estimates. *NeuroImage*, 233, 117931. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117931>
- Bussy, A., Plitman, E., Patel, R., Tullo, S., Salaciak, A., Bedford, S. A., Farzin, S., Béland, M.-L., Valiquette, V., Kazazian, C., Tardif, C. L., Devenyi, G. A. et Chakravarty, M. M. (2021c). Hippocampal subfield volumes across the healthy lifespan and the effects of MR sequence on estimates. *NeuroImage*, 233, 117931. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117931>
- Butler, T., Deshpande, A., Harvey, P., Li, Y., Rusinek, H., Pirraglia, E., Osorio, R. S., Glodzik, L., de Leon, M. J., Madelin, G., Yu, W. W., Gallagher, D. et Masaoka, J. (2019). Precisely-measured hydration status correlates with hippocampal volume in healthy older adults. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 27(6), 653-654. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.02.006>
- Cavada, C., Compañy, T., Tejedor, J., Cruz-Rizzolo, R. J. et Reinoso-Suárez, F. (2000). The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. a review. *Cerebral Cortex*, 10(3), 220-242. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.220>
- Chakravarty, M. M., Steadman, P., Eede, M. C. van, Calcott, R. D., Gu, V., Shaw, P., Raznahan, A., Collins, D. L. et Lerch, J. P. (2013). Performing label-fusion-based segmentation using multiple automatically generated templates. *Human Brain Mapping*, 34(10), 2635-2654.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.22092>

- Chang, W.-T., Langella, S. K., Tang, Y., Ahmad, S., Zhang, H., Yap, P.-T., Giovanello, K. S. et Lin, W. (2021). Brainwide functional networks associated with anatomically- and functionally-defined hippocampal subfields using ultrahigh-resolution fMRI. *Scientific Reports*, *11*, 10835. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90364-7>
- Chapleau, M., Iaccarino, L., Soleimani-Meigooni, D. et Rabinovici, G. D. (2022). The Role of Amyloid PET in Imaging Neurodegenerative Disorders: A Review. *Journal of Nuclear Medicine*, *63*(Supplement 1), 13S-19S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263195>
- Chasles, M.-J., Joubert, S., Cole, J., Delage, E. et Rouleau, I. (2023). Learning and vulnerability to phonological and semantic interference in normal aging: an experimental study. *Memory*, *31*(2), 297-314. <https://doi.org/10.1080/09658211.2022.2154366>
- Chen, M.-K., Mecca, A. P., Naganawa, M., Finnema, S. J., Toyonaga, T., Lin, S., Najafzadeh, S., Ropchan, J., Lu, Y., McDonald, J. W., Michalak, H. R., Nabulsi, N. B., Arnsten, A. F. T., Huang, Y., Carson, R. E. et van Dyck, C. H. (2018). Assessing Synaptic Density in Alzheimer Disease With Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A Positron Emission Tomographic Imaging. *JAMA Neurology*, *75*(10), 1215-1224. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1836>
- Chen, X., Toueg, T. N., Harrison, T. M., Baker, S. L. et Jagust, W. J. (2023). Regional tau deposition reflects different pathways of subsequent neurodegeneration and memory decline in cognitively normal older adults. *Annals of Neurology*, *n/a*(*n/a*). <https://doi.org/10.1002/ana.26813>
- Chételat, G., Desgranges, B., Landeau, B., Mézenge, F., Poline, J. B., de la Sayette, V., Viader, F., Eustache, F. et Baron, J.-C. (2008). Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain*, *131*(1), 60-71. <https://doi.org/10.1093/brain/awm288>
- Chien, D. T., Bahri, S., Szardenings, A. K., Walsh, J. C., Mu, F., Su, M.-Y., Shankle, W. R., Elizarov, A. et Kolb, H. C. (2013). Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F-18]-T807. *Journal of Alzheimer's Disease*, *34*(2), 457-468. <https://doi.org/10.3233/JAD-122059>
- Chow, V. W., Mattson, M. P., Wong, P. C. et Gleichmann, M. (2010). An overview of APP processing enzymes and products. *NeuroMolecular Medicine*, *12*(1), 1-12. <https://doi.org/10.1007/s12017-009-8104-z>
- Clark, C. M., Pontecorvo, M. J., Beach, T. G., Bedell, B. J., Coleman, R. E., Doraiswamy, P. M., Fleisher, A. S., Reiman, E. M., Sabbagh, M. N., Sadowsky, C. H., Schneider, J. A., Arora, A., Carpenter, A. P., Flitter, M. L., Joshi, A. D., Krautkramer, M. J., Lu, M., Mintun, M. A., Skovronsky, D. M. et AV-45-A16 Study Group. (2012). Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- $\beta$  plaques: a prospective cohort study. *The Lancet. Neurology*, *11*(8), 669-678. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70142-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70142-4)
- Cogswell, P. M., Wiste, H. J., Mielke, M. M., Schwarz, C. G., Weigand, S. D., Lowe, V. J., Therneau, T. M., Knopman, D. S., Graff-Radford, J., Vemuri, P., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Algeciras-Schimnich, A., Petersen, R. C. et Jack, C. R. (2022). CSF phosphorylated tau as an indicator of subsequent tau accumulation. *Neurobiology of aging*, *117*, 189-200. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.02.015>



- Cohen, M. X. (2011). Hippocampal-Prefrontal Connectivity Predicts Midfrontal Oscillations and Long-Term Memory Performance. *Current Biology*, 21(22), 1900-1905. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.09.036>
- Cohen, N. J. et Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210(4466), 207-210. <https://doi.org/10.1126/science.7414331>
- Combs, B., Hamel, C. et Kanaan, N. M. (2016). Pathological conformations involving the amino terminus of tau occur early in Alzheimer's disease and are differentially detected by monoclonal antibodies. *Neurobiology of Disease*, 94, 18-31. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.05.016>
- Combs, B., Mueller, R. L., Morfini, G., Brady, S. T. et Kanaan, N. M. (2019). Tau and axonal transport misregulation in tauopathies. Dans A. Takashima, B. Wolozin et L. Buee (dir.), *Tau Biology* (p. 81-95). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-981-32-9358-8\\_7](https://doi.org/10.1007/978-981-32-9358-8_7)
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L. et Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261(5123), 921-923. <https://doi.org/10.1126/science.8346443>
- Costoya-Sánchez, A., Moscoso, A., Silva-Rodríguez, J., Pontecorvo, M. J., Devous, M. D., Sr, Aguiar, P., Schöll, M. et Grothe, M. J. (2023). Increased medial temporal tau positron emission tomography uptake in the absence of amyloid- $\beta$  positivity. *JAMA Neurology*, 80(10), 1051-1061. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.2560>
- Coupé, P., Fonov, V. S., Bernard, C., Zandifar, A., Eskildsen, S. F., Helmer, C., Manjón, J. V., Amieva, H., Dartigues, J.-F., Allard, M., Catheline, G. et Collins, D. L. (2015a). Detection of Alzheimer's disease signature in MR images seven years before conversion to dementia: Toward an early individual prognosis. *Human Brain Mapping*, 36(12), 4758-4770. <https://doi.org/10.1002/hbm.22926>
- Coupé, P., Fonov, V. S., Bernard, C., Zandifar, A., Eskildsen, S. F., Helmer, C., Manjón, J. V., Amieva, H., Dartigues, J.-F., Allard, M., Catheline, G. et Collins, D. L. (2015b). Detection of Alzheimer's disease signature in MR images seven years before conversion to dementia: Toward an early individual prognosis. *Human Brain Mapping*, 36(12), 4758-4770. <https://doi.org/10.1002/hbm.22926>
- Cowell, R. A., Barense, M. D. et Sadil, P. S. (2019). A roadmap for understanding memory: decomposing cognitive processes into operations and representations. *eNeuro*, 6(4). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0122-19.2019>
- Cowell, R. A., Bussey, T. J. et Saksida, L. M. (2010). Components of recognition memory: Dissociable cognitive processes or just differences in representational complexity? *Hippocampus*, 20(11), 1245-1262. <https://doi.org/10.1002/hipo.20865>
- Crary, J. F., Trojanowski, J. Q., Schneider, J. A., Abisambra, J. F., Abner, E. L., Alafuzoff, I., Arnold, S. E., Attems, J., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Dickson, D. W., Gearing, M., Grinberg, L. T., Hof, P. R., Hyman, B. T., Jellinger, K., Jicha, G. A., Kovacs, G. G., ... Nelson, P. T. (2014). Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathologica*, 128(6), 755-766. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1349-0>

- Cselényi, Z., Jönhagen, M. E., Forsberg, A., Halldin, C., Julin, P., Schou, M., Johnström, P., Varnäs, K., Svensson, S. et Farde, L. (2012). Clinical validation of 18F-AZD4694, an amyloid- $\beta$ -specific PET radioligand. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(3), 415-424.  
<https://doi.org/10.2967/jnumed.111.094029>
- Csernansky, J. G., Wang, L., Swank, J., Miller, J. P., Gado, M., McKeel, D., Miller, M. I. et Morris, J. C. (2005). Preclinical detection of Alzheimer's disease: hippocampal shape and volume predict dementia onset in the elderly. *NeuroImage*, 25(3), 783-792.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.036>
- Dalton, M. A. et Maguire, E. A. (2017). The pre/parasubiculum: a hippocampal hub for scene-based cognition? *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 17, 34-40.  
<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.06.001>
- Darst, B. F., Kosciak, R. L., Racine, A. M., Oh, J. M., Krause, R. A., Carlsson, C. M., Zetterberg, H., Blennow, K., Christian, B. T., Bendlin, B. B., Okonkwo, O. C., Hogan, K. J., Hermann, B. P., Sager, M. A., Asthana, S., Johnson, S. C. et Engelman, C. D. (2017). Pathway-specific polygenic risk scores as predictors of amyloid- $\beta$  deposition and cognitive function in a sample at increased risk for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(2), 473-484.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-160195>
- Daugherty, A. M., Bender, A. R., Raz, N. et Ofen, N. (2016). Age differences in hippocampal subfield volumes from childhood to late adulthood. *Hippocampus*, 26(2), 220-228.  
<https://doi.org/10.1002/hipo.22517>
- Dautricourt, S., de Flores, R., Landeau, B., Poinsel, G., Vanhoutte, M., Delcroix, N., Eustache, F., Vivien, D., de la Sayette, V. et Chételat, G. (2021). Longitudinal changes in hippocampal network connectivity in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 90(3), 391-406.  
<https://doi.org/10.1002/ana.26168>
- Davachi, L. (2006). Item, context and relational episodic encoding in humans. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(6), 693-700. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.10.012>
- de Flores, R., Demeilliez-Servouin, S., Kuhn, E., Chauveau, L., Landeau, B., Delcroix, N., Gonneaud, J., Vivien, D. et Chételat, G. (2023). Respective influence of beta-amyloid and APOE  $\epsilon$ 4 genotype on medial temporal lobe subregions in cognitively unimpaired older adults. *Neurobiology of Disease*, 181, 106127. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106127>
- de Flores, R., La Joie, R. et Chételat, G. (2015). Structural imaging of hippocampal subfields in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 309, 29-50.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.033>
- Delarazan, A. I., Ranganath, C. et Reagh, Z. M. (2023). Aging impacts memory for perceptual, but not narrative, event details. *Learning & Memory*, 30(2), 48-54.  
<https://doi.org/10.1101/lm.053740.122>
- Demetrius, L. A., Magistretti, P. J. et Pellerin, L. (2015). Alzheimer's disease: the amyloid hypothesis and the Inverse Warburg effect. *Frontiers in Physiology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00522>

- de Pedro-Cuesta, J., Virués-Ortega, J., Vega, S., Seijo-Martínez, M., Saz, P., Rodríguez, F., Rodríguez-Laso, A., Reñé, R., de las Heras, S. P., Mateos, R., Martínez-Martín, P., Manubens, J. M., Mahillo-Fernandez, I., López-Pousa, S., Lobo, A., Reglà, J. L., Gascón, J., García, F. J., Fernández-Martínez, M., ... del Barrio, J. L. (2009). Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: A reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurology*, 9(1), 55. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-9-55>
- Deweert, B., Lehericy, S., Pillon, B., Baulac, M., Chiras, J., Marsault, C., Agid, Y. et Dubois, B. (1995). Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 58(5), 590-597. <https://doi.org/10.1136/jnnp.58.5.590>
- Dick, J. P., Guiloff, R. J., Stewart, A., Blackstock, J., Bielawska, C., Paul, E. A. et Marsden, C. D. (1984). Mini-mental state examination in neurological patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 47(5), 496-499. <https://doi.org/10.1136/jnnp.47.5.496>
- Dimsdale-Zucker, H. R., Montchal, M. E., Reagh, Z. M., Wang, S.-F., Libby, L. A. et Ranganath, C. (2022). Representations of complex contexts: a role for hippocampus. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 35(1), 90-110. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01919](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01919)
- Dimsdale-Zucker, H. R., Ritchey, M., Ekstrom, A. D., Yonelinas, A. P. et Ranganath, C. (2018). CA1 and CA3 differentially support spontaneous retrieval of episodic contexts within human hippocampal subfields. *Nature Communications*, 9(1), 294. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02752-1>
- Duong, M. T. et Wolk, D. A. (2022). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy: LATE-breaking updates in clinicopathologic features and biomarkers. *Current neurology and neuroscience reports*, 22(11), 689-698. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01232-4>
- Duvernoy, H. M., Cattin, F. et Risold, P.-Y. (2005). *The human hippocampus: functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI*. Springer.
- Duyckaerts, C., Braak, H., Brion, J.-P., Buée, L., Del Tredici, K., Goedert, M., Halliday, G., Neumann, M., Spillantini, M. G., Tolnay, M. et Uchihara, T. (2015). PART is part of Alzheimer disease. *Acta Neuropathologica*, 129(5), 749-756. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1390-7>
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A. R. et Ranganath, C. (2007). The medial temporal lobe and recognition memory. *Annual review of neuroscience*, 30, 123-152. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328>
- Eskildsen, S. F., Coupé, P., Fonov, V., Manjón, J. V., Leung, K. K., Guizard, N., Wassef, S. N., Østergaard, L. R. et Collins, D. L. (2012). BEaST: Brain extraction based on nonlocal segmentation technique. *NeuroImage*, 59(3), 2362-2373. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.012>
- Fernández Arias, J., Therriault, J., Thomas, E., Lussier, F. Z., Bezgin, G., Tissot, C., Servaes, S., Mathotaarachchi, S. S., Schoemaker, D., Stevenson, J., Rahmouni, N., Kang, M. S., Pallen, V., Poltronetti, N. M., Wang, Y.-T., Kunach, P., Chamoun, M., Quispialaya S, K. M., Vitali, P., ... Rosa-Neto, P. (2023). Verbal memory formation across PET-based Braak stages of tau accumulation in Alzheimer's disease. *Brain Communications*, 5(3), fcad146. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad146>

- Ferrari-Souza, J. P., Bellaver, B., Ferreira, P. C. L., Benedet, A. L., Povala, G., Lussier, F. Z., Leffa, D. T., Therriault, J., Tissot, C., Soares, C., Wang, Y.-T., Chamoun, M., Servaes, S., Macedo, A. C., Vermeiren, M., Bezgin, G., Kang, M. S., Stevenson, J., Rahmouni, N., ... Pascoal, T. A. (2023). APOE $\epsilon$ 4 potentiates amyloid  $\beta$  effects on longitudinal tau pathology. *Nature Aging*, 3(10), 1210-1218. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00490-2>
- Fischbach-Boulanger, C., Fitsiori, A., Noblet, V., Baloglu, S., Oesterle, H., Draghici, S., Philippi, N., Duron, E., Hanon, O., Dietemann, J.-L., Blanc, F. et Kremer, S. (2018). T1- or T2-weighted magnetic resonance imaging: what is the best choice to evaluate atrophy of the hippocampus? *European Journal of Neurology*, 25(5), 775-781. <https://doi.org/10.1111/ene.13601>
- Fleisher, A. S., Pontecorvo, M. J., Devous, M. D., Sr, Lu, M., Arora, A. K., Trucchio, S. P., Aldea, P., Flitter, M., Locascio, T., Devine, M., Siderowf, A., Beach, T. G., Montine, T. J., Serrano, G. E., Curtis, C., Perrin, A., Salloway, S., Daniel, M., Wellman, C., ... for the A16 Study Investigators. (2020). Positron emission tomography imaging with [18F]Flortaucipir and postmortem assessment of Alzheimer disease neuropathologic changes. *JAMA Neurology*, 77(7), 829-839. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0528>
- Fletcher, E., Villeneuve, S., Maillard, P., Harvey, D., Reed, B., Jagust, W. et DeCarli, C. (2016).  $\beta$ -amyloid, hippocampal atrophy and their relation to longitudinal brain change in cognitively normal individuals. *Neurobiology of Aging*, 40, 173-180. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.133>
- Fornicola, W., Pelcovits, A., Li, B.-X., Heath, J., Perry, G. et Castellani, R. J. (2014). Alzheimer disease pathology in middle age reveals a spatial-temporal disconnect between amyloid- $\beta$  and phosphorylated tau. *The Open Neurology Journal*, 8, 22-26. <https://doi.org/10.2174/1874205X01408010022>
- Fraser, M. A., Shaw, M. E. et Cherbuin, N. (2015). A systematic review and meta-analysis of longitudinal hippocampal atrophy in healthy human ageing. *NeuroImage*, 112, 364-374. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.035>
- Frings, L., Wagner, K., Halsband, U., Schwarzwald, R., Zentner, J. et Schulze-Bonhage, A. (2008). Lateralization of hippocampal activation differs between left and right temporal lobe epilepsy patients and correlates with postsurgical verbal learning decrement. *Epilepsy Research*, 78(2), 161-170. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.11.006>
- Frisoni, G. B., Fox, N. C., Jack, C. R., Scheltens, P. et Thompson, P. M. (2010). The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 6(2), 67-77. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.215>
- Fryer, J. D., Simmons, K., Parsadanian, M., Bales, K. R., Paul, S. M., Sullivan, P. M. et Holtzman, D. M. (2005). Human apolipoprotein E4 alters the amyloid- $\beta$  40:42 ratio and promotes the formation of cerebral amyloid angiopathy in an amyloid precursor protein transgenic model. *Journal of Neuroscience*, 25(11), 2803-2810. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5170-04.2005>
- Gabandé-Rodríguez, E., Keane, L. et Capasso, M. (2020). Microglial phagocytosis in aging and Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Research*, 98(2), 284-298. <https://doi.org/10.1002/jnr.24419>

- Gao, F., Lv, X., Dai, L., Wang, Q., Wang, P., Cheng, Z., Xie, Q., Ni, M., Wu, Y., Chai, X., Wang, W., Li, H., Yu, F., Cao, Y., Tang, F., Pan, B., Wang, G., Deng, K., Wang, S., ... Shen, Y. (2023). A combination model of AD biomarkers revealed by machine learning precisely predicts Alzheimer's dementia: China Aging and Neurodegenerative Initiative (CANDI) study. *Alzheimer's & Dementia*, 19(3), 749-760. <https://doi.org/10.1002/alz.12700>
- Gispert, J. D., Suárez-Calvet, M., Monté, G. C., Tucholka, A., Falcon, C., Rojas, S., Rami, L., Sánchez-Valle, R., Lladó, A., Kleinberger, G., Haass, C. et Molinuevo, J. L. (2016). Cerebrospinal fluid sTREM2 levels are associated with gray matter volume increases and reduced diffusivity in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 12(12), 1259-1272. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.005>
- Gogola, A., Minhas, D. S., Villemagne, V. L., Cohen, A. D., Mountz, J. M., Pascoal, T. A., Laymon, C. M., Mason, N. S., Ikonomic, M. D., Mathis, C. A., Snitz, B. E., Lopez, O. L., Klunk, W. E. et Lopresti, B. J. (2022). Direct comparison of the tau PET tracers 18F-flortaucipir and 18F-MK-6240 in human subjects. *Journal of Nuclear Medicine*, 63(1), 108-116. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.254961>
- Golomb, J., Leon, M. J., Kluger, A., Tarshish, C., Ferris, S. H. et George, A. E. (1993). Hippocampal atrophy in normal aging: An association with recent memory impairment. *Archives of Neurology*, 50(9), 967-973. <https://doi.org/10.1001/archneur.1993.00540090066012>
- Grady, C. L. (2008). Cognitive Neuroscience of Aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 127-144. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.009>
- Grilli, M. D. et Sheldon, S. (2022). Autobiographical event memory and aging: older adults get the gist. *Trends in Cognitive Sciences*, 26(12), 1079-1089. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2022.09.007>
- Groot, C., Villeneuve, S., Smith, R., Hansson, O. et Ossenkoppele, R. (2022). Tau PET imaging in neurodegenerative disorders. *Journal of Nuclear Medicine*, 63(Supplement 1), 20S-26S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263196>
- Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Quinlan, M., Tung, Y. C., Zaidi, M. S. et Wisniewski, H. M. (1986). Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *The Journal of Biological Chemistry*, 261(13), 6084-6089.
- Hachinski, V., Oveisgharan, S., Romney, A. K. et Shankle, W. R. (2012). Optimizing the Hachinski Ischemic Scale. *Archives of Neurology*, 69(2), 169-175. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.1698>
- Haines, D. E. (2014). *Neuroanatomy in clinical context: an atlas of structures, sections, systems, and syndromes* (Ninth edition.). Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Hall, C. B., Ying, J., Kuo, L. et Lipton, R. B. (2003). Bayesian and profile likelihood change point methods for modeling cognitive function over time. *Computational Statistics & Data Analysis*, 42(1), 91-109. [https://doi.org/10.1016/S0167-9473\(02\)00148-2](https://doi.org/10.1016/S0167-9473(02)00148-2)
- Hanko, V., Apple, A. C., Alpert, K. I., Warren, K. N., Schneider, J. A., Arfanakis, K., Bennett, D. A. et Wang, L. (2019). In vivo hippocampal subfield shape related to TDP-43, amyloid beta, and tau

- pathologies. *Neurobiology of Aging*, 74, 171-181.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.013>
- Hansra, G. K., Popov, G., Banaczek, P. O., Vogiatzis, M., Jegathees, T., Goldsbury, C. S. et Cullen, K. M. (2019). The neuritic plaque in Alzheimer's disease: perivascular degeneration of neuronal processes. *Neurobiology of Aging*, 82, 88-101.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.06.009>
- Harrison, T. M., Maass, A., Adams, J. N., Du, R., Baker, S. L. et Jagust, W. J. (2019). Tau deposition is associated with functional isolation of the hippocampus in aging. *Nature Communications*, 10(1), 4900. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12921-z>
- He, Z., Guo, J. L., McBride, J. D., Narasimhan, S., Kim, H., Changolkar, L., Zhang, B., Gathagan, R. J., Yue, C., Dengler, C., Stieber, A., Nitla, M., Coulter, D. A., Abel, T., Brunden, K. R., Trojanowski, J. Q. et Lee, V. M.-Y. (2018). Amyloid- $\beta$  plaques enhance Alzheimer's brain tau-seeded pathologies by facilitating neuritic plaque tau aggregation. *Nature Medicine*, 24(1), 29-38.  
<https://doi.org/10.1038/nm.4443>
- Hitti, F. L. et Siegelbaum, S. A. (2014). The hippocampal CA2 region is essential for social memory. *Nature*, 508(7494), 88-92. <https://doi.org/10.1038/nature13028>
- Hoang, K. N., Huang, Y., Fujiwara, E. et Malykhin, N. (2024). Effects of healthy aging and mnemonic strategies on verbal memory performance across the adult lifespan: Mediating role of posterior hippocampus. *Hippocampus*, 34(2), 100-122. <https://doi.org/10.1002/hipo.23592>
- Holmes, B. B. et Diamond, M. I. (2014). Prion-like properties of tau protein: the importance of extracellular tau as a therapeutic target. *Journal of Biological Chemistry*, 289(29), 19855-19861.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.R114.549295>
- Hsu, P. J., Shou, H., Benzinger, T., Marcus, D., Durbin, T., Morris, J. C. et Sheline, Y. I. (2015). Amyloid burden in cognitively normal elderly is associated with preferential hippocampal subfield volume loss. *Journal of Alzheimer's Disease*, 45(1), 27-33. <https://doi.org/10.3233/JAD-141743>
- Hu, Y.-S., Xu, P., Pigino, G., Brady, S. T., Larson, J. et Lazarov, O. (2010). Complex environment experience rescues impaired neurogenesis, enhances synaptic plasticity, and attenuates neuropathology in familial Alzheimer's disease-linked APPswe/PS1 $\Delta$ E9 mice. *The FASEB Journal*, 24(6), 1667-1681.  
<https://doi.org/10.1096/fj.09-136945>
- Huang, Y., Huang, L., Wang, Y., Liu, Y., Lo, C.-Y. Z. et Guo, Q. (2022). Differential associations of visual memory with hippocampal subfields in subjective cognitive decline and amnesic mild cognitive impairment. *BMC Geriatrics*, 22(1), 153. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-02853-7>
- Ikonomic, M. D., Buckley, C. J., Abrahamson, E. E., Kofler, J. K., Mathis, C. A., Klunk, W. E. et Farrar, G. (2020). Post-mortem analyses of PiB and flutemetamol in diffuse and cored amyloid- $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 140(4), 463-476. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02175-1>
- Insausti, R., Muñoz-López, M. et Insausti, A. M. (2023). The CA2 hippocampal subfield in humans: A review. *Hippocampus*, 33(6), 712-729. <https://doi.org/10.1002/hipo.23547>

- Ittner, L. M. et Götz, J. (2011). Amyloid- $\beta$  and tau — a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(2), 67-72. <https://doi.org/10.1038/nrn2967>
- Jack, C. R., Andrews, J. S., Beach, T. G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A., Hansson, O., Ho, C., Jagust, W., McDade, E., Molinuevo, J. L., Okonkwo, O. C., Pani, L., Rafii, M. S., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., Teunissen, C. E. et Carrillo, M. C. (2024). Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 20(8), 5143-5169. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535-562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Frisoni, G. B., Hampel, H., Jagust, W. J., Johnson, K. A., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Scheltens, P., Sperling, R. A. et Dubois, B. (2016). A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, 87(5), 539-547. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923>
- Jack, C. R., Jr., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Vemuri, P., Lowe, V., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Reyes, D., Machulda, M. M., Roberts, R. et Petersen, R. C. (2015a). Different definitions of neurodegeneration produce similar amyloid/neurodegeneration biomarker group findings. *Brain*, 138(12), 3747-3759. <https://doi.org/10.1093/brain/awv283>
- Jack, C. R., Jr, Wiste, H. J., Weigand, S. D., Therneau, T. M., Lowe, V. J., Knopman, D. S., Botha, H., Graff-Radford, J., Jones, D. T., Ferman, T. J., Boeve, B. F., Kantarci, K., Vemuri, P., Mielke, M. M., Whitwell, J., Josephs, K., Schwarz, C. G., Senjem, M. L., Gunter, J. L. et Petersen, R. C. (2020). Predicting future rates of tau accumulation on PET. *Brain*, 143(10), 3136-3150. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa248>
- Jack, C. R., Petersen, R. C., Xu, Y., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G. et Kokmen, E. (1998). Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 51(4), 993-999. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.4.993>
- Jack, C. R., Shiung, M. M., Gunter, J. L., O'Brien, P. C., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Cha, R. H., Tangalos, E. G. et Petersen, R. C. (2004). Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*, 62(4), 591-600. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000110315.26026.EF>
- Jack, C. R., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Vemuri, P., Lowe, V., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Reyes, D., Machulda, M. M., Roberts, R. et Petersen, R. C. (2015b). Different definitions of neurodegeneration produce similar amyloid/neurodegeneration biomarker group findings. *Brain*, 138(12), 3747-3759. <https://doi.org/10.1093/brain/awv283>
- Jack, C. R., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Therneau, T. M., Lowe, V. J., Knopman, D. S., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Jones, D. T., Kantarci, K., Machulda, M. M., Mielke, M. M., Roberts, R. O., Vemuri, P., Reyes, D. A. et Petersen, R. C. (2017). Defining imaging biomarker cut points for brain aging and

- Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 13(3), 205-216. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.08.005>
- Jacobs, H. I. L., Augustinack, J. C., Schultz, A. P., Hanseeuw, B. J., Locascio, J., Amariglio, R. E., Papp, K. V., Rentz, D. M., Sperling, R. A. et Johnson, K. A. (2020). The presubiculum links incipient amyloid and tau pathology to memory function in older persons. *Neurology*, 94(18), e1916-e1928. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009362>
- Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R. J., Visser, P. J. et and the Amyloid Biomarker Study Group. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*, 313(19), 1924-1938. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4668>
- Josephs, K. A., Murray, M. E., Tosakulwong, N., Whitwell, J. L., Knopman, D. S., Machulda, M. M., Weigand, S. D., Boeve, B. F., Kantarci, K., Petrucelli, L., Lowe, V. J., Jack, C. R., Petersen, R. C., Parisi, J. E. et Dickson, D. W. (2017). Tau aggregation influences cognition and hippocampal atrophy in the absence of beta-amyloid: a clinico-imaging-pathological study of primary age-related tauopathy (PART). *Acta Neuropathologica*, 133(5), 705-715. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1681-2>
- Josephs, K. A., Whitwell, J. L., Weigand, S. D., Murray, M. E., Tosakulwong, N., Liesinger, A. M., Petrucelli, L., Senjem, M. L., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Jack, C. R., Parisi, J. E., Petersen, R. C. et Dickson, D. W. (2014). TDP-43 is a key player in the clinical features associated with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 127(6), 811-824. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1269-z>
- Juottonen, K., Laakso, M. P., Partanen, K. et Soininen, H. (1999). Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. *American Journal of Neuroradiology*, 20(1), 139-144.
- Kagerer, S. M., Schroeder, C., van Bergen, J. M. G., Schreiner, S. J., Meyer, R., Steininger, S. C., Vionnet, L., Gietl, A. F., Treyer, V., Buck, A., Pruessmann, K. P., Hock, C. et Unschuld, P. G. (2022). Low subicular volume as an indicator of dementia-risk susceptibility in old age. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2022.811146>
- Khan, W., Westman, E., Jones, N., Wahlund, L.-O., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kłoszewska, I., Soininen, H., Spenger, C., Lovestone, S., Muehlboeck, J.-S., Simmons, A. et for the AddNeuroMed consortium and for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Automated hippocampal subfield measures as predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in two independent cohorts. *Brain Topography*, 28(5), 746-759. <https://doi.org/10.1007/s10548-014-0415-1>
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., Bergström, M., Savitcheva, I., Huang, G.-F., Estrada, S., Ausén, B., Debnath, M. L., Barletta, J., Price, J. C., Sandell, J., Lopresti, B. J., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., ... Långström, B. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology*, 55(3), 306-319. <https://doi.org/10.1002/ana.20009>



- Knowles, W. D. (1992). Normal anatomy and neurophysiology of the hippocampal formation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 9(2), 253.
- Kohara, K., Pignatelli, M., Rivest, A. J., Jung, H.-Y., Kitamura, T., Suh, J., Frank, D., Kajikawa, K., Mise, N., Obata, Y., Wickersham, I. R. et Tonegawa, S. (2014). Cell type-specific genetic and optogenetic tools reveal hippocampal CA2 circuits. *Nature Neuroscience*, 17(2), 269-279. <https://doi.org/10.1038/nn.3614>
- Köhler, S., Black, S. E., Sinden, M., Szekely, C., Kidron, D., Parker, J. L., Foster, J. K., Moscovitch, M., Wincour, G., Szalai, J. P. et Bronskill, M. J. (1998). Memory impairments associated with hippocampal versus parahippocampal-gyrus atrophy: an MR volumetry study in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 36(9), 901-914. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(98\)00017-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(98)00017-7)
- Kopelman, M. D. (1995). The Korsakoff syndrome. *The British Journal of Psychiatry*, 166(2), 154-173. <https://doi.org/10.1192/bjp.166.2.154>
- Kravitz, D. J., Saleem, K. S., Baker, C. I. et Mishkin, M. (2011). A new neural framework for visuospatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(4), 217-230. <https://doi.org/10.1038/nrn3008>
- Krishnadas, N., Doré, V., Groot, C., Lamb, F., Bourgeat, P., Burnham, S. C., Huang, K., Goh, A. M. Y., Masters, C. L., Villemagne, V. L., Rowe, C. C. et for the AIBL research group. (2022). Mesial temporal tau in amyloid- $\beta$ -negative cognitively normal older persons. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00993-x>
- Kumar, A., Scarpa, M. et Nordberg, A. (2024). Tracing synaptic loss in Alzheimer's brain with SV2A PET-tracer UCB-J. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. <https://doi.org/10.1002/alz.13720>
- Kumaran, D. et Maguire, E. A. (2007). Which computational mechanisms operate in the hippocampus during novelty detection? *Hippocampus*, 17(9), 735-748. <https://doi.org/10.1002/hipo.20326>
- Kwan, A. T. H., Arfaie, S., Therriault, J., Azizi, Z., Lussier, F. Z., Tissot, C., Chamoun, M., Bezgin, G., Servaes, S., Stevenon, J., Rahmouni, N., Pallen, V., Gauthier, S. et Rosa-Neto, P. (2023). Medial temporal tau predicts memory decline in cognitively unimpaired elderly. *Brain Communications*, 5(1), fcac325. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac325>
- La Joie, R., Perrotin, A., de La Sayette, V., Egret, S., Dœuvre, L., Belliard, S., Eustache, F., Desgranges, B. et Chételat, G. (2013). Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *NeuroImage: Clinical*, 3, 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.08.007>
- La Joie, R., Visani, A. V., Baker, S. L., Brown, J. A., Bourakova, V., Cha, J., Chaudhary, K., Edwards, L., Iaccarino, L., Janabi, M., Lesman-Segev, O. H., Miller, Z. A., Perry, D. C., O'Neil, J. P., Pham, J., Rojas, J. C., Rosen, H. J., Seeley, W. W., Tsai, R. M., ... Rabinovici, G. D. (2020). Prospective longitudinal atrophy in Alzheimer's disease correlates with the intensity and topography of baseline tau-PET. *Science Translational Medicine*, 12(524), eaau5732. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau5732>

- Lacy, J. W., Yassa, M. A., Stark, S. M., Muftuler, L. T. et Stark, C. E. L. (2011). Distinct pattern separation related transfer functions in human CA3/dentate and CA1 revealed using high-resolution fMRI and variable mnemonic similarity. *Learning & Memory*, 18(1), 15-18.  
<https://doi.org/10.1101/lm.1971111>
- Lafenetre, P., Leske, O., Wahle, P. et Heumann, R. (2011). The beneficial effects of physical activity on impaired adult neurogenesis and cognitive performance. *Frontiers in Neuroscience*, 5.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2011.00051>
- Lalive, H. M., Griffa, A., Carlier, S., Nasuti, M., Di Noto, T., Maréchal, B., Rouaud, O. et Allali, G. (2024). Amnestic syndrome in memory clinics: similar morphological brain patterns in older adults with and without Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 100(1), 333-343.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-240026>
- Lam, J., DuBois, J. M., Rowley, J., Rousset, O. G., González-Otárola, K. A., Soucy, J.-P., Massarweh, G., Hall, J. A., Guiot, M.-C., Zimmermann, M., Minuzzi, L., Rosa-Neto, P. et Kobayashi, E. (2021). In vivo hippocampal cornu ammonis 1–3 glutamatergic abnormalities are associated with temporal lobe epilepsy surgery outcomes. *Epilepsia*, 62(7), 1559-1568. <https://doi.org/10.1111/epi.16952>
- Landau, S. M., Mintun, M. A., Joshi, A. D., Koeppe, R. A., Petersen, R. C., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Jagust, W. J. et Initiative, for the A. D. N. (2012). Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Annals of Neurology*, 72(4), 578-586.  
<https://doi.org/10.1002/ana.23650>
- LaPoint, M. R., Baker, S. L., Landau, S. M., Harrison, T. M. et Jagust, W. J. (2022). Rates of  $\beta$ -amyloid deposition indicate widespread simultaneous accumulation throughout the brain. *Neurobiology of Aging*, 115, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.03.005>
- Larkin, M. C., Lykken, C., Tye, L. D., Wickelgren, J. G. et Frank, L. M. (2014). Hippocampal output area CA1 broadcasts a generalized novelty signal during an object-place recognition task. *Hippocampus*, 24(7), 773-783. <https://doi.org/10.1002/hipo.22268>
- Lavenex, P. et Banta Lavenex, P. (2013). Building hippocampal circuits to learn and remember: Insights into the development of human memory. *Behavioural Brain Research*, 254, 8-21.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.02.007>
- Leung, K. K., Bartlett, J. W., Barnes, J., Manning, E. N., Ourselin, S., Fox, N. C. et for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2013). Cerebral atrophy in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology*, 80(7), 648-654. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318281ccd3>
- Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA.
- Li, Q., Liu, Y. et Sun, M. (2017). Autophagy and Alzheimer's disease. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 37(3), 377-388. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0386-8>
- Li, X.-G., Somogyi, P., Ylinen, A. et Buzsáki, G. (1994). The hippocampal CA3 network: An in vivo intracellular labeling study. *Journal of Comparative Neurology*, 339(2), 181-208.  
<https://doi.org/10.1002/cne.903390204>

- Liu, C.-C., Zhao, N., Fu, Y., Wang, N., Linares, C., Tsai, C.-W. et Bu, G. (2017). ApoE4 accelerates early seeding of amyloid pathology. *Neuron*, 96(5), 1024-1032.e3. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.013>
- Livingston, G., Huntley, J., Liu, K. Y., Costafreda, S. G., Selbæk, G., Alladi, S., Ames, D., Banerjee, S., Burns, A., Brayne, C., Fox, N. C., Ferri, C. P., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Nakasujja, N., Rockwood, K., ... Mukadam, N. (2024). Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *The Lancet*, 404(10452), 572-628. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0)
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10248), 413-446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Ljung, H., Strandberg, M. C., Björkman-Burtscher, I. M., Psouni, E. et Källén, K. (2018). Test-specific differences in verbal memory assessments used prior to surgery in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 87, 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.08.011>
- Lockhart, S. N. et DeCarli, C. (2014). Structural imaging measures of brain aging. *Neuropsychology review*, 24(3), 271-289. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9268-3>
- Loewenstein, D. A., Curiel Cid, R. E., Kitaigorodsky, M., Crocco, E. A., Zheng, D. D. et Gorman, K. L. (2021). Amnesic mild cognitive impairment is characterized by the inability to recover from proactive semantic interference across multiple learning trials. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 8(2), 181-187. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.3>
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Duara, R. et Buschke, H. (2018). Novel cognitive paradigms for the detection of memory impairment in preclinical Alzheimer's disease. *Assessment*, 25(3), 348-359. <https://doi.org/10.1177/1073191117691608>
- Long, J. M. et Holtzman, D. M. (2019). Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell*, 179(2), 312-339. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.001>
- Lorente De Nó, R. (1934). Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 46, 113-177.
- Lowe, V. J., Bruinsma, T. J., Wiste, H. J., Min, H.-K., Weigand, S. D., Fang, P., Senjem, M. L., Therneau, T. M., Boeve, B. F., Josephs, K. A., Pandey, M. K., Murray, M. E., Kantarci, K., Jones, D. T., Vemuri, P., Graff-Radford, J., Schwarz, C. G., Machulda, M. M., Mielke, M. M., ... Jack, C. R. (2019). Cross-sectional associations of tau-PET signal with cognition in cognitively unimpaired adults. *Neurology*, 93(1), e29-e39. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007728>
- Lowe, V. J., Lundt, E. S., Albertson, S. M., Min, H.-K., Fang, P., Przybelski, S. A., Senjem, M. L., Schwarz, C. G., Kantarci, K., Boeve, B., Jones, D. T., Reichard, R. R., Tranovich, J. F., Hanna Al-Shaikh, F. S., Knopman, D. S., Jack, C. R., Dickson, D. W., Petersen, R. C. et Murray, M. E. (2020). Tau-positron emission tomography correlates with neuropathology findings. *Alzheimer's & Dementia: The*

*Journal of the Alzheimer's Association*, 16(3), 561-571.  
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.09.079>

Lynch, B. A., Lambeng, N., Nocka, K., Kensel-Hammes, P., Bajjalieh, S. M., Matagne, A. et Fuks, B. (2004). The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(26), 9861-9866.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0308208101>

Maass, A., Lockhart, S. N., Harrison, T. M., Bell, R. K., Mellinger, T., Swinnerton, K., Baker, S. L., Rabinovici, G. D. et Jagust, W. J. (2018). Entorhinal tau pathology, episodic memory decline, and neurodegeneration in aging. *Journal of Neuroscience*, 38(3), 530-543.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2028-17.2017>

Madsen, J. B., Folke, J., Pakkenberg, B. et Artacho-Pérula, E. (2018). Stereological quantification of plaques and tangles in neocortex from Alzheimer's disease patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, 64(3), 723-734. <https://doi.org/10.3233/JAD-180105>

Majdan, A., Sziklas, V. et Jones-gotman, M. (1996). Performance of healthy subjects and patients with resection from the anterior temporal lobe on matched tests of verbal and visuoperceptual learning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18(3), 416-430.  
<https://doi.org/10.1080/01688639608408998>

Marizzoni, M., Ferrari, C., Jovicich, J., Albani, D., Babiloni, C., Cavaliere, L., Didic, M., Forloni, G., Galluzzi, S., Hoffmann, K.-T., Molinuevo, J. L., Nobili, F., Parnetti, L., Payoux, P., Ribaldi, F., Rossini, P. M., Schönknecht, P., Salvatore, M., Soricelli, A., ... Consortium, T. P. (2019). Predicting and tracking short term disease progression in amnesic mild cognitive impairment patients with prodromal Alzheimer's disease: structural brain biomarkers. *Journal of Alzheimer's Disease*, 69(1), 3-14.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-180152>

Marks, W. D., Yamamoto, N. et Kitamura, T. (2021). Complementary roles of differential medial entorhinal cortex inputs to the hippocampus for the formation and integration of temporal and contextual memory (Systems Neuroscience). *European Journal of Neuroscience*, 54(8), 6762-6779. <https://doi.org/10.1111/ejn.14737>

Marquié, M., Verwer, E. E., Meltzer, A. C., Kim, S. J. W., Agüero, C., Gonzalez, J., Makaretz, S. J., Siao Tick Chong, M., Ramanan, P., Amaral, A. C., Normandin, M. D., Vanderburg, C. R., Gomperts, S. N., Johnson, K. A., Frosch, M. P. et Gómez-Isla, T. (2017). Lessons learned about [F-18]-AV-1451 off-target binding from an autopsy-confirmed Parkinson's case. *Acta Neuropathologica Communications*, 5(1), 75. <https://doi.org/10.1186/s40478-017-0482-0>

Mauras, N., Buckingham, B., White, N. H., Tsalikian, E., Weinzimer, S. A., Jo, B., Cato, A., Fox, L. A., Aye, T., Arbelaez, A. M., Hershey, T., Tansey, M., Tamborlane, W., Foland-Ross, L. C., Shen, H., Englert, K., Mazaika, P., Marzelli, M., Reiss, A. L. et for the Diabetes Research in Children Network (DirecNet). (2021). Impact of type 1 diabetes in the developing brain in children: a longitudinal study. *Diabetes Care*, 44(4), 983-992. <https://doi.org/10.2337/dc20-2125>

McClelland, J. L., McNaughton, B. L. et O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: Insights from the successes and failures of

- connectionist models of learning and memory. *Psychological Review*, 102(3), 419-457. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.102.3.419>
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. et Stadlan, E. M. (1984). 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*, 34(7), 939-939. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S. et Phelps, C. H. (2011). 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. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Mecca, A. P., Chen, M.-K., O'Dell, R. S., Naganawa, M., Toyonaga, T., Godek, T. A., Harris, J. E., Bartlett, H. H., Zhao, W., Nabulsi, N. B., Wyk, B. C. V., Varma, P., Arnsten, A. F. T., Huang, Y., Carson, R. E. et van Dyck, C. H. (2020). In vivo measurement of widespread synaptic loss in Alzheimer's disease with SV2A PET. *Alzheimer's & Dementia*, 16(7), 974-982. <https://doi.org/10.1002/alz.12097>
- Meneses, A., Koga, S., O'Leary, J., Dickson, D. W., Bu, G. et Zhao, N. (2021). TDP-43 Pathology in Alzheimer's Disease. *Molecular Neurodegeneration*, 16, 84. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00503-x>
- Meyers, S. M., Tam, R., Lee, J. S., Kolind, S. H., Vavasour, I. M., Mackie, E., Zhao, Y., Laule, C., Mädler, B., Li, D. K. B., MacKay, A. L. et Traboulsee, A. L. (2016). Does hydration status affect MRI measures of brain volume or water content? *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 44(2), 296-304. <https://doi.org/10.1002/jmri.25168>
- Milner, B. (1963). Effects of different brain lesions on card sorting: the role of the frontal lobes. *Archives of Neurology*, 9(1), 90-100. <https://doi.org/10.1001/archneur.1963.00460070100010>
- Mishkin, M., Suzuki, W. A., Gadian, D. G. et Vargha-Khadem, F. (1997). Hierarchical organization of cognitive memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 352(1360), 1461-1467. <https://doi.org/10.1098/rstb.1997.0132>
- Mishkin, M., Ungerleider, L. G. et Macko, K. A. (1983). Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in Neurosciences*, 6, 414-417. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(83\)90190-X](https://doi.org/10.1016/0166-2236(83)90190-X)
- Monereo-Sánchez, J., Jansen, J. F. A., Köhler, S., van Boxtel, M. P. J., Backes, W. H., Stehouwer, C. D. A., Kroon, A. A., Kooman, J. P., Schalkwijk, C. G., Linden, D. E. J. et Schram, M. T. (2023). The association of prediabetes and type 2 diabetes with hippocampal subfields volume: The Maastricht study. *NeuroImage: Clinical*, 39, 103455. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103455>
- Moradi, E., Hallikainen, I., Hänninen, T. et Tohka, J. (2017). Rey's Auditory Verbal Learning Test scores can be predicted from whole brain MRI in Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 13, 415-427. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.12.011>

- Mueller, S. G., Chao, L. L., Berman, B. et Weiner, M. W. (2011). Evidence for functional specialization of hippocampal subfields detected by MR subfield volumetry on high resolution images at 4 T. *NeuroImage*, 56(3), 851-857. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.028>
- Müller-Ehrenberg, L., Riphagen, J. M., Verhey, F. R. J., Sack, A. T., Jacobs, H. I. L. et Initiative, for the A. D. N. (2018). Alzheimer's disease biomarkers have distinct associations with specific hippocampal subfield volumes. *Journal of Alzheimer's Disease*, 66(2), 811-823. <https://doi.org/10.3233/JAD-180676>
- Myers, C. E. et Scharfman, H. E. (2009). A role for hilar cells in pattern separation in the dentate gyrus: A computational approach. *Hippocampus*, 19(4), 321-337. <https://doi.org/10.1002/hipo.20516>
- Nadal, L., Coupé, P., Helmer, C., Manjon, J. V., Amieva, H., Tison, F., Dartigues, J.-F., Catheline, G. et Planche, V. (2020). Differential annualized rates of hippocampal subfields atrophy in aging and future Alzheimer's clinical syndrome. *Neurobiology of Aging*, 90, 75-83. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.01.011>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L. et Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nelson, P. T., Dickson, D. W., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Boyle, P. A., Arfanakis, K., Rademakers, R., Alafuzoff, I., Attems, J., Brayne, C., Coyle-Gilchrist, I. T. S., Chui, H. C., Fardo, D. W., Flanagan, M. E., Halliday, G., Hokkanen, S. R. K., Hunter, S., Jicha, G. A., Katsumata, Y., ... Schneider, J. A. (2019). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*, 142(6), 1503-1527. <https://doi.org/10.1093/brain/awz099>
- Nelson, P. T., Schneider, J. A., Jicha, G. A., Duong, M. T. et Wolk, D. A. (2023). When Alzheimer's is LATE: why does it matter? *Annals of Neurology*, 94(2), 211-222. <https://doi.org/10.1002/ana.26711>
- Neunuebel, J. P. et Knierim, J. J. (2014). CA3 retrieves coherent representations from degraded input: direct evidence for CA3 pattern completion and dentate gyrus pattern separation. *Neuron*, 81(2), 416-427. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.11.017>
- Nguyen, H. L., Thi Minh Thu, T., Truong, P. M., Lan, P. D., Man, V. H., Nguyen, P. H., Tu, L. A., Chen, Y.-C. et Li, M. S. (2016). A $\beta$ 41 Aggregates More Like A $\beta$ 40 than Like A $\beta$ 42: In Silico and in Vitro Study. *The Journal of Physical Chemistry B*, 120(30), 7371-7379. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.6b06368>
- Noll, K. R., Weinberg, J. S., Ziu, M. et Wefel, J. S. (2016). Verbal learning processes in patients with glioma of the left and right temporal lobes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 31(1), 37-46. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv064>
- Nyberg, L., Andersson, M., Lundquist, A., Baaré, W. F. C., Bartrés-Faz, D., Bertram, L., Boraxbekk, C.-J., Brandmaier, A. M., Demnitz, N., Drevon, C. A., Duezel, S., Ebmeier, K. P., Ghisletta, P., Henson, R., Jensen, D. E. A., Kievit, R. A., Knights, E., Kühn, S., Lindenberger, U., ... Walhovd, K. B. (2023). Individual differences in brain aging: heterogeneity in cortico-hippocampal but not caudate atrophy rates. *Cerebral Cortex*, 33(9), 5075-5081. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac400>

- O'Keefe, J. et Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Clarendon Press ; Oxford University Press.
- Olsen, R. K., Carr, V. A., Daugherty, A. M., La Joie, R., Amaral, R. S. C., Amunts, K., Augustinack, J. C., Bakker, A., Bender, A. R., Berron, D., Boccardi, M., Bocchetta, M., Burggren, A. C., Chakravarty, M. M., Chételat, G., de Flores, R., DeKraaker, J., Ding, S.-L., Geerlings, M. I., ... Group, H. S. (2019). Progress update from the hippocampal subfields group. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 11(1), 439-449. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.04.001>
- O'Mara, S. (2005). The subiculum: what it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us. *Journal of Anatomy*, 207(3), 271-282. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2005.00446.x>
- Ono, S. E., Mader-Joaquim, M. J., de Carvalho Neto, A., de Paola, L., dos Santos, G. R. et Silvado, C. E. S. (2021). Relationship between hippocampal subfields and Verbal and Visual memory function in Mesial Temporal Lobe Epilepsy patients. *Epilepsy Research*, 175, 106700. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2021.106700>
- O'Regan, L. et Serrien, D. J. (2018). Individual differences and hemispheric asymmetries for language and spatial attention. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00380>
- Osborn, L. M., Kamphuis, W., Wadman, W. J. et Hol, E. M. (2016). Astrogliosis: an integral player in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*, 144, 121-141. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.01.001>
- O'Shea, A., Cohen, R., Porges, E., Nissim, N. et Woods, A. (2016). Cognitive aging and the hippocampus in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2016.00298>
- Ossenkoppele, R., Smith, R., Mattsson-Carlsson, N., Groot, C., Leuz, A., Strandberg, O., Palmqvist, S., Olsson, T., Jögi, J., Stormrud, E., Cho, H., Ryu, Y. H., Choi, J. Y., Boxer, A. L., Gorno-Tempini, M. L., Miller, B. L., Soleimani-Meigooni, D., Iaccarino, L., La Joie, R., ... Hansson, O. (2021). Accuracy of tau positron emission tomography as a prognostic marker in preclinical and prodromal Alzheimer disease: A head-to-head comparison against amyloid positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *JAMA Neurology*, 78(8), 961-971. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1858>
- Ozlen, H., Pichet Binette, A., Köbe, T., Meyer, P.-F., Gonneaud, J., St-Onge, F., Provost, K., Soucy, J.-P., Rosa-Neto, P., Breitner, J., Poirier, J., Villeneuve, S. et Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, the H. A. B. S., the Presymptomatic Evaluation of Experimental or Novel Treatments for Alzheimer Disease Research Group. (2022). Spatial extent of amyloid- $\beta$  levels and associations with tau-PET and cognition. *JAMA Neurology*, 79(10), 1025-1035. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2442>
- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D. et Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and Aging*, 17(2), 299-320. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.2.299>

- Parnetti, L., Chipi, E., Salvadori, N., D'Andrea, K. et Eusebi, P. (2019). Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer's disease stages: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0459-7>
- Pascoal, T. A., Benedet, A. L., Tudorascu, D. L., Therriault, J., Mathotaarachchi, S., Savard, M., Lussier, F. Z., Tissot, C., Chamoun, M., Kang, M. S., Stevenson, J., Massarweh, G., Guiot, M.-C., Soucy, J.-P., Gauthier, S. et Rosa-Neto, P. (2021). Longitudinal 18F-MK-6240 tau tangles accumulation follows Braak stages. *Brain*, 144(11), 3517-3528. <https://doi.org/10.1093/brain/awab248>
- Pascoal, T. A., Kang, M. S., Therriault, J., Benedet, A. L., Chamoun, M., Lussier, F. Z., Tissot, C., Mathotaarachchi, S., Stevenson, J., Massarweh, G., Soucy, J.-P., Gauthier, S. et Rosa-Neto, P. (2020a). Medial temporal neuroinflammation unleashes tau spreading over the neocortex. *Alzheimer's & Dementia*, 16(S4), e046589. <https://doi.org/10.1002/alz.046589>
- Pascoal, T. A., Shin, M., Kang, M. S., Chamoun, M., Chartrand, D., Mathotaarachchi, S., Bennacef, I., Therriault, J., Ng, K. P., Hopewell, R., Bouhachi, R., Hsiao, H.-H., Benedet, A. L., Soucy, J.-P., Massarweh, G., Gauthier, S. et Rosa-Neto, P. (2018). In vivo quantification of neurofibrillary tangles with [18F]MK-6240. *Alzheimer's Research & Therapy*, 10(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0402-y>
- Pascoal, T. A., Therriault, J., Benedet, A. L., Savard, M., Lussier, F. Z., Chamoun, M., Tissot, C., Qureshi, M. N. I., Kang, M. S., Mathotaarachchi, S., Stevenson, J., Hopewell, R., Massarweh, G., Soucy, J.-P., Gauthier, S. et Rosa-Neto, P. (2020b). 18F-MK-6240 PET for early and late detection of neurofibrillary tangles. *Brain*, 143(9), 2818-2830. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa180>
- Pernègre, C., Duquette, A. et Leclerc, N. (2019). Tau Secretion: Good and Bad for Neurons. *Frontiers in Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00649>
- Petrides, M. et Pandya, D. N. (2002). Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *European Journal of Neuroscience*, 16(2), 291-310. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2001.02090.x>
- Pipitone, J., Park, M. T. M., Winterburn, J., Lett, T. A., Lerch, J. P., Pruessner, J. C., Lepage, M., Voineskos, A. N. et Chakravarty, M. M. (2014). Multi-atlas segmentation of the whole hippocampus and subfields using multiple automatically generated templates. *NeuroImage*, 101, 494-512. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.054>
- Plancher, G., Gyselinck, V. et Piolino, P. (2018). The integration of realistic episodic memories relies on different working memory processes: Evidence from virtual navigation. *Frontiers in Psychology*, 9(JAN). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00047>
- Pooler, A. M., Polydoro, M., Maury, E. A., Nicholls, S. B., Reddy, S. M., Wegmann, S., William, C., Saqran, L., Cagsal-Getkin, O., Pitstick, R., Beier, D. R., Carlson, G. A., Spires-Jones, T. L. et Hyman, B. T. (2015). Amyloid accelerates tau propagation and toxicity in a model of early Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications*, 3(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0199-x>



- Poppenk, J., Evensmoen, H. R., Moscovitch, M. et Nadel, L. (2013). Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(5), 230-240.  
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.03.005>
- Poulose, S. M., Miller, M. G., Scott, T. et Shukitt-Hale, B. (2017). Nutritional factors affecting adult neurogenesis and cognitive function. *Advances in Nutrition*, 8(6), 804-811.  
<https://doi.org/10.3945/an.117.016261>
- Pruessner, J. C., Li, L. M., Serles, W., Pruessner, M., Collins, D. L., Kabani, N., Lupien, S. et Evans, A. C. (2000). Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cerebral Cortex*, 10(4), 433-442. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.4.433>
- Putch, D., Brickhouse, M., Wolk, D. A. et Dickerson, B. C. (2019). Fractionating the Rey Auditory Verbal Learning Test: Distinct roles of large-scale cortical networks in prodromal Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 129, 83-92. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2019.03.015>
- Radhakrishnan, H., Stark, S. M. et Stark, C. E. L. (2020). Microstructural alterations in hippocampal subfields mediate age-related memory decline in humans. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2020.00094>
- Ramon y Cajal, S. R. (1893). Estructura del asta de Ammon. *Annals Soc Esp Hist Nat Madrid*, 22, 53-114.
- Ranganath, C. (2010). A unified framework for the functional organization of the medial temporal lobes and the phenomenology of episodic memory. *Hippocampus*, 20(11), 1263-1290.  
<https://doi.org/10.1002/hipo.20852>
- Rasmussen, T. et Milner, B. (1977). The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 299, 355-369.  
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1977.tb41921.x>
- Rasmusson, D. X., Brandt, J., Steele, C., Hedreen, J. C., Troncoso, J. C. et Folstein, M. F. (1996). Accuracy of Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease and Clinical Features of Patients with Non-Alzheimer Disease Neuropathology. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 10(4), 180.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D. et Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex*, 15(11), 1676-1689.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>
- Rebola, N., Carta, M. et Mulle, C. (2017). Operation and plasticity of hippocampal CA3 circuits: implications for memory encoding. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(4), 208-220.  
<https://doi.org/10.1038/nrn.2017.10>
- Redoblado, M. A., Grayson, S. J. et Miller, L. A. (2003). Lateralized-temporal-lobe-lesion effects on learning and memory: examining the contributions of stimulus novelty and presentation mode. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(1), 36-48.  
<https://doi.org/10.1076/jcen.25.1.36.13625>

- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. (Les problems.). [The psychological examination in cases of traumatic encephalopathy. Problems.]. *Archives de Psychologie*, 28, 215-285.
- Robinson, C. G., Lee, J., Min, P. H., Przybelski, S. A., Josephs, K. A., Jones, D. T., Graff-Radford, J., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Jack Jr, C. R., Petersen, R. C., Machulda, M. M., Fields, J. A. et Lowe, V. J. (2024). Significance of a positive tau PET scan with a negative amyloid PET scan. *Alzheimer's & Dementia*, n/a(n/a). <https://doi.org/10.1002/alz.13608>
- Rolls, E. (2013). The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2013.00074>
- Rolls, E. T. (1989). Functions of neuronal networks in the hippocampus and neocortex in memory. Dans J. H. Byrne et W. O. Berry (dir.), *Neural Models of Plasticity* (p. 240-265). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-148955-7.50017-5>
- Rosenbaum, R. S., Köhler, S., Schacter, D. L., Moscovitch, M., Westmacott, R., Black, S. E., Gao, F. et Tulving, E. (2005). The case of K.C.: contributions of a memory-impaired person to memory theory. *Neuropsychologia*, 43(7), 989-1021. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.10.007>
- Ross, D. A., Sadil, P., Wilson, D. M. et Cowell, R. A. (2018). Hippocampal engagement during recall depends on memory content. *Cerebral Cortex*, 28(8), 2685-2698. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx147>
- Rountree, S. D., Waring, S. C., Chan, W. C., Lupo, P. J., Darby, E. J. et Doody, R. S. (2007). Importance of subtle amnesic and nonamnesic deficits in mild cognitive impairment: prognosis and conversion to dementia. *Dementia And Geriatric Cognitive Disorders*, 24(6), 476-482, 17992015.
- Rowe, C. C., Pejoska, S., Mulligan, R. S., Jones, G., Chan, J. G., Svensson, S., Cselényi, Z., Masters, C. L. et Villemagne, V. L. (2013). Head-to-head comparison of 11C-PiB and 18F-AZD4694 (NAV4694) for  $\beta$ -amyloid imaging in aging and dementia. *Journal of Nuclear Medicine*, 54(6), 880-886. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.114785>
- RStudio Team. (2020). *RStudio: integrated development for R* (RStudio). <http://www.rstudio.com/>
- Sabri, O., Sabbagh, M. N., Seibyl, J., Barthel, H., Akatsu, H., Ouchi, Y., Senda, K., Murayama, S., Ishii, K., Takao, M., Beach, T. G., Rowe, C. C., Leverenz, J. B., Ghetti, B., Ironside, J. W., Catafau, A. M., Stephens, A. W., Mueller, A., Koglin, N., ... Group, F. P. 3 S. (2015). Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: Phase 3 study. *Alzheimer's & Dementia*, 11(8), 964-974. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.02.004>
- Saksida, L. M. et Bussey, T. J. (2010). The representational–hierarchical view of amnesia: Translation from animal to human. *Neuropsychologia*, 48(8), 2370-2384. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.02.026>
- Saling, M. M., Berkovic, S. F., O'shea, M. F., Kalnins, R. M., Darby, D. G. et Bladin, P. F. (1993). Lateralization of verbal memory and unilateral hippocampal sclerosis: Evidence of task-specific

- effects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15(4), 608-618.  
<https://doi.org/10.1080/01688639308402582>
- Sanchez-Varo, R., Mejias-Ortega, M., Fernandez-Valenzuela, J. J., Nuñez-Diaz, C., Caceres-Palomo, L., Vegas-Gomez, L., Sanchez-Mejias, E., Trujillo-Estrada, L., Garcia-Leon, J. A., Moreno-Gonzalez, I., Vizuite, M., Vitorica, J., Baglietto-Vargas, D. et Gutierrez, A. (2022). Transgenic Mouse Models of Alzheimer's Disease: An Integrative Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5404. <https://doi.org/10.3390/ijms23105404>
- Santiago, J. A. et Potashkin, J. A. (2021). The impact of disease comorbidities in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.631770>
- Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D., George-Hyslop, P. H., Pericak-Vance, M. A., Joo, S. H., Rosi, B. L., Gusella, J. F., Crapper-MacLachlan, D. R. et Alberts, M. J. (1993). Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 43(8), 1467-1472. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.8.1467>
- Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Leurgans, S. E. et Bennett, D. A. (2009). The Neuropathology of Probable Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Annals of neurology*, 66(2), 200-208.  
<https://doi.org/10.1002/ana.21706>
- Schönheit, B., Zarski, R. et Ohm, T. G. (2004a). Spatial and temporal relationships between plaques and tangles in Alzheimer-pathology. *Neurobiology of Aging*, 25(6), 697-711.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2003.09.009>
- Schönheit, B., Zarski, R. et Ohm, T. G. (2004b). Spatial and temporal relationships between plaques and tangles in Alzheimer-pathology. *Neurobiology of Aging*, 25(6), 697-711.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2003.09.009>
- Schwanenflugel, P. J., Akin, C. et Luh, W.-M. (1992). Context availability and the recall of abstract and concrete words. *Memory & Cognition*, 20(1), 96-104. <https://doi.org/10.3758/BF03208259>
- Scoville, W. B. et Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20(1), 11-21.
- Shankar, G. M., Bloodgood, B. L., Townsend, M., Walsh, D. M., Selkoe, D. J. et Sabatini, B. L. (2007). Natural oligomers of the Alzheimer amyloid- $\beta$  protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. *Journal of Neuroscience*, 27(11), 2866-2875. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4970-06.2007>
- Sheintuch, L., Geva, N., Deitch, D., Rubin, A. et Ziv, Y. (2023). Organization of hippocampal CA3 into correlated cell assemblies supports a stable spatial code. *Cell Reports*, 42(2), 112119.  
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112119>
- Shi, Y., Murzin, A. G., Falcon, B., Epstein, A., Machin, J., Tempest, P., Newell, K. L., Vidal, R., Garringer, H. J., Sahara, N., Higuchi, M., Ghetti, B., Jang, M.-K., Scheres, S. H. W. et Goedert, M. (2021a). Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease with PET ligand APN-1607. *Acta Neuropathologica*, 141(5), 697-708. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02294-3>

- Shi, Y., Zhang, W., Yang, Y., Murzin, A. G., Falcon, B., Kotecha, A., van Beers, M., Tarutani, A., Kametani, F., Garringer, H. J., Vidal, R., Hallinan, G. I., Lashley, T., Saito, Y., Murayama, S., Yoshida, M., Tanaka, H., Kakita, A., Ikeuchi, T., ... Scheres, S. H. W. (2021b). Structure-based classification of tauopathies. *Nature*, 598(7880), 359-363. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03911-7>
- Sim, M., Kim, S.-Y. et Suh, Y. (2022). Sample size requirements for simple and complex mediation models. *Educational and Psychological Measurement*, 82(1), 76-106. <https://doi.org/10.1177/00131644211003261>
- Šimić, G., Kostović, I., Winblad, B. et Bogdanović, N. (1997). Volume and number of neurons of the human hippocampal formation in normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Comparative Neurology*, 379(4), 482-494. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19970324\)379:4<482::AID-CNE2>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19970324)379:4<482::AID-CNE2>3.0.CO;2-Z)
- Simon, S. S., Varangis, E., Lee, S., Gu, Y., Gazes, Y., Razlighi, Q. R., Habeck, C. et Stern, Y. (2024). In vivo tau is associated with change in memory and processing speed, but not reasoning, in cognitively unimpaired older adults. *Neurobiology of Aging*, 133, 28-38. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2023.10.001>
- Smith, S. M. et Handy, J. D. (2014). Effects of varied and constant environmental contexts on acquisition and retention. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 40, 1582-1593. <https://doi.org/10.1037/xlm0000019>
- Société Alzheimer du Canada. (2022). *Navigating the path forward for dementia in Canada: the landmark study report #1*. <http://alzheimer.ca/en/research/reports-dementia/navigating-path-forward-landmark-report-1>
- Spalding, K. L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H. B., Boström, E., Westerlund, I., Vial, C., Buchholz, B. A., Possnert, G., Mash, D. C., Druid, H. et Frisén, J. (2013). Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*, 153(6), 1219-1227. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.002>
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., ... Phelps, C. H. (2011). 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. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 280-292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Spires-Jones, T. L., Kopeikina, K. J., Koffie, R. M., de Calignon, A. et Hyman, B. T. (2011). Are tangles as toxic as they look? *Journal of Molecular Neuroscience*, 45(3), 438-444. <https://doi.org/10.1007/s12031-011-9566-7>
- Squire, L. R. (2009). The legacy of patient H.M. for neuroscience. *Neuron*, 61(1), 6-9. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.12.023>
- Stancu, I.-C., Vasconcelos, B., Ris, L., Wang, P., Villers, A., Peeraer, E., Buist, A., Terwel, D., Baatsen, P., Oyelami, T., Pierrot, N., Casteels, C., Bormans, G., Kienlen-Campard, P., Octave, J.-N., Moechars, D. et Dewachter, I. (2015). Templated misfolding of Tau by prion-like seeding along neuronal

- connections impairs neuronal network function and associated behavioral outcomes in Tau transgenic mice. *Acta Neuropathologica*, 129(6), 875-894. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1413-4>
- Stanislaw, H. et Todorov, N. (1999). Calculation of signal detection theory measures. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 31(1), 137-149. <https://doi.org/10.3758/BF03207704>
- Stelzmann, R. A., Norman Schnitzlein, H. et Reed Murtagh, F. (1995). An english translation of alzheimer's 1907 paper, "über eine eigenartige erkankung der hirnrinde". *Clinical Anatomy*, 8(6), 429-431. <https://doi.org/10.1002/ca.980080612>
- Stöhr, J., Watts, J. C., Mensinger, Z. L., Oehler, A., Grillo, S. K., DeArmond, S. J., Prusiner, S. B. et Giles, K. (2012). Purified and synthetic Alzheimer's amyloid beta (A $\beta$ ) prions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(27), 11025-11030. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206555109>
- Strikwerda-Brown, C., Hobbs, D. A., Gonneaud, J., St-Onge, F., Binette, A. P., Ozlen, H., Provost, K., Soucy, J.-P., Buckley, R. F., Benzinger, T. L. S., Morris, J. C., Villemagne, V. L., Doré, V., Sperling, R. A., Johnson, K. A., Rowe, C. C., Gordon, B. A., Poirier, J., Breitner, J. C. S. et Villeneuve, S. (2022). Association of elevated amyloid and tau positron emission tomography signal with near-term development of Alzheimer disease symptoms in older adults without cognitive impairment. *JAMA Neurology*, 79(10), 975-985. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2379>
- Tanzi, R. E., Kovacs, D. M., Kim, T. W., Moir, R. D., Guenette, S. Y. et Wasco, W. (1996). The gene defects responsible for familial Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*, 3(3), 159-168. <https://doi.org/10.1006/nbdi.1996.0016>
- Tardif, C. L., Devenyi, G. A., Amaral, R. S. C., Pelleieux, S., Poirier, J., Rosa-Neto, P., Breitner, J., Chakravarty, M. M. et PREVENT-AD Research Group. (2018). Regionally specific changes in the hippocampal circuitry accompany progression of cerebrospinal fluid biomarkers in preclinical Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 39(2), 971-984. <https://doi.org/10.1002/hbm.23897>
- Teipel, S. J., Keller, F., Thyrian, J. R., Strohmaier, U., Altiner, A., Hoffmann, W. et Kilimann, I. (2017). Hippocampus and basal forebrain volumetry for dementia and mild cognitive impairment diagnosis: could it be useful in primary care? *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(4), 1379-1394. <https://doi.org/10.3233/JAD-160778>
- Teyler, T. J. et Discenna, P. (1984). Long-term potentiation as a candidate mnemonic device. *Brain Research Reviews*, 7(1), 15-28. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(84\)90027-4](https://doi.org/10.1016/0165-0173(84)90027-4)
- Teyler, T. J. et DiScenna, P. (1986). The hippocampal memory indexing theory. *Behavioral Neuroscience*, 100(2), 147-154. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.100.2.147>
- Therriault, J., Benedet, A. L., Pascoal, T. A., Mathotaarachchi, S., Chamoun, M., Savard, M., Thomas, E., Kang, M. S., Lussier, F., Tissot, C., Parsons, M., Qureshi, M. N. I., Vitali, P., Massarweh, G., Soucy, J.-P., Rej, S., Saha-Chaudhuri, P., Gauthier, S. et Rosa-Neto, P. (2020a). Association of apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 with medial temporal tau independent of amyloid- $\beta$ . *JAMA Neurology*, 77(4), 470-479. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.4421>

- Therriault, J., Benedet, A. L., Pascoal, T. A., Mathotaarachchi, S., Chamoun, M., Savard, M., Thomas, E., Kang, M. S., Lussier, F., Tissot, C., Parsons, M., Qureshi, M. N. I., Vitali, P., Massarweh, G., Soucy, J.-P., Rej, S., Saha-Chaudhuri, P., Gauthier, S. et Rosa-Neto, P. (2020b). Association of apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 with medial temporal tau independent of amyloid- $\beta$ . *JAMA Neurology*, 77(4), 470-479. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.4421>
- Therriault, J., Benedet, A. L., Pascoal, T. A., Savard, M., Ashton, N. J., Chamoun, M., Tissot, C., Lussier, F., Kang, M. S., Bezgin, G., Wang, T., Fernandes-Arias, J., Massarweh, G., Vitali, P., Zetterberg, H., Blennow, K., Saha-Chaudhuri, P., Soucy, J.-P., Gauthier, S. et Rosa-Neto, P. (2021). Determining amyloid- $\beta$  positivity using 18F-AZD4694 PET imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 62(2), 247-252. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.245209>
- Therriault, J., Pascoal, T. A., Lussier, F. Z., Tissot, C., Chamoun, M., Bezgin, G., Servaes, S., Benedet, A. L., Ashton, N. J., Karikari, T. K., Lantero-Rodriguez, J., Kunach, P., Wang, Y.-T., Fernandez-Arias, J., Massarweh, G., Vitali, P., Soucy, J.-P., Saha-Chaudhuri, P., Blennow, K., ... Rosa-Neto, P. (2022a). Biomarker modeling of Alzheimer's disease using PET-based Braak staging. *Nature Aging*, 2(6), 526-535. <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00204-0>
- Therriault, J., Pascoal, T. A., Savard, M., Mathotaarachchi, S., Benedet, A. L., Chamoun, M., Tissot, C., Lussier, F. Z., Rahmouni, N., Stevenson, J., Qureshi, M. N. I., Kang, M. S., Thomas, É., Vitali, P., Soucy, J.-P., Massarweh, G., Saha-Chaudhuri, P., Gauthier, S. et Rosa-Neto, P. (2022b). Intrinsic connectivity of the human brain provides scaffold for tau aggregation in clinical variants of Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*, 14(659), eabc8693. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc8693>
- Therriault, J., Schindler, S. E., Salvadó, G., Pascoal, T. A., Benedet, A. L., Ashton, N. J., Karikari, T. K., Apostolova, L., Murray, M. E., Verberk, I., Vogel, J. W., La Joie, R., Gauthier, S., Teunissen, C., Rabinovici, G. D., Zetterberg, H., Bateman, R. J., Scheltens, P., Blennow, K., ... Rosa-Neto, P. (2024). Biomarker-based staging of Alzheimer disease: rationale and clinical applications. *Nature Reviews Neurology*, 20(4), 232-244. <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00942-2>
- Thonnard, D., Callaerts-Vegh, Z. et D'Hooze, R. (2021). Effects of orbitofrontal cortex and ventral hippocampus disconnection on spatial reversal learning. *Neuroscience Letters*, 750, 135711. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135711>
- Tissot, C., Kunach, P., Therriault, J., Lussier, F. Z., Benedet, A. L., Chamoun, M., Pascoal, T. A., Servaes, S., Bezgin, G., Arias, J. F., Wang, Y.-T., Stevenson, J., Rahmouni, N., Gauthier, S. et Rosa-Neto, P. (2021). Effect of temporal meta-ROI and Braak1&2 ROI on the dissociation between plasma pTau181 and PET statuses. *Alzheimer's & Dementia*, 17(S1), e056522. <https://doi.org/10.1002/alz.056522>
- Tissot, C., Servaes, S., Lussier, F. Z., Ferrari-Souza, J. P., Therriault, J., Ferreira, P. C. L., Bezgin, G., Bellaver, B., Leffa, D. T., Mathotaarachchi, S. S., Chamoun, M., Stevenson, J., Rahmouni, N., Kang, M. S., Pallen, V., Margherita-Poltronetti, N., Wang, Y.-T., Fernandez-Arias, J., Benedet, A. L., ... Pascoal, T. A. (2023). The association of age-related and off-target retention with longitudinal quantification of [18F]MK6240 tau PET in target regions. *Journal of Nuclear Medicine*, 64(3), 452-459. <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.264434>

- Tonkonogy, J. et Moak, G. S. (1988). Alois Alzheimer on presenile dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 1(4), 199-206. <https://doi.org/10.1177/089198878800100403>
- Tracy, T. E. et Gan, L. (2018). Tau-mediated synaptic and neuronal dysfunction in neurodegenerative disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 51, 134-138. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.04.027>
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. Dans *Organization of memory* (p. xiii, 423-xiii, 423). Academic Press.
- Tulving, E., Schacter, D. L., McLachlan, D. R. et Moscovitch, M. (1988). Priming of semantic autobiographical knowledge: A case study of retrograde amnesia. *Brain and Cognition*, 8(1), 3-20. [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(88\)90035-8](https://doi.org/10.1016/0278-2626(88)90035-8)
- Tustison, N. J., Avants, B. B., Cook, P. A., Zheng, Y., Egan, A., Yushkevich, P. A. et Gee, J. C. (2010). N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE transactions on medical imaging*, 29(6), 1310-1320. <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2046908>
- Tyan, S.-H., Shih, A. Y.-J., Walsh, J. J., Maruyama, H., Sarsoza, F., Ku, L., Eggert, S., Hof, P. R., Koo, E. H. et Dickstein, D. L. (2012). Amyloid precursor protein (APP) regulates synaptic structure and function. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 51(1), 43-52. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2012.07.009>
- Ungerleider, L. G., Galkin, T. W., Desimone, R. et Gattass, R. (2008). Cortical connections of area V4 in the macaque. *Cerebral Cortex*, 18(3), 477-499. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm061>
- Vago, D. R. et Kesner, R. P. (2008). Disruption of the direct perforant path input to the CA1 subregion of the dorsal hippocampus interferes with spatial working memory and novelty detection. *Behavioural Brain Research*, 189(2), 273-283. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.01.002>
- van de Pol, L., Gertz, H.-J., Scheltens, P. et Wolf, H. (2011). Hippocampal atrophy in subcortical vascular dementia. *Neurodegenerative Diseases*, 8(6), 465-469. <https://doi.org/10.1159/000326695>
- van Boxtel, M. P., van Beijsterveldt, C. E., Houx, P. J., Anteunis, L. J., Metsemakers, J. F. et Jolles, J. (2000). Mild hearing impairment can reduce verbal memory performance in a healthy adult population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(1), 147-154. [https://doi.org/10.1076/1380-3395\(200002\)22:1;1-8;FT147](https://doi.org/10.1076/1380-3395(200002)22:1;1-8;FT147)
- Vandenberghe, R., Van Laere, K., Ivanoiu, A., Salmon, E., Bastin, C., Triau, E., Hasselbalch, S., Law, I., Andersen, A., Korner, A., Minthon, L., Garraux, G., Nelissen, N., Bormans, G., Buckley, C., Owenius, R., Thurfjell, L., Farrar, G. et Brooks, D. J. (2010). 18F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: A phase 2 trial. *Annals of Neurology*, 68(3), 319-329. <https://doi.org/10.1002/ana.22068>
- Vemuri, P., Knopman, D. S., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A., Mielke, M. M., Graff-Radford, J., Murray, M. E., Roberts, R. O., Vassilaki, M., Lowe, V. J., Machulda, M. M., Jones, D. T., Petersen, R. C. et Jack, C. R., Jr. (2017). Evaluation of amyloid protective factors and alzheimer disease neurodegeneration protective factors in elderly individuals. *JAMA Neurology*, 74(6), 718-726. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.0244>

- Vinogradova, O. s. (2001). Hippocampus as comparator: Role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information. *Hippocampus*, 11(5), 578-598. <https://doi.org/10.1002/hipo.1073>
- Visser, P. J., Verhey, F., Knol, D. L., Scheltens, P., Wahlund, L.-O., Freund-Levi, Y., Tsolaki, M., Minthon, L., Wallin, Å. K., Hampel, H., Bürger, K., Pirttilä, T., Soininen, H., Rikkert, M. O., Verbeek, M. M., Spuru, L. et Blennow, K. (2009). Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*, 8(7), 619-627. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70139-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70139-5)
- Vogel, J. W., Young, A. L., Oxtoby, N. P., Smith, R., Ossenkoppele, R., Strandberg, O. T., La Joie, R., Aksman, L. M., Grothe, M. J., Iturria-Medina, Y., Pontecorvo, M. J., Devous, M. D., Rabinovici, G. D., Alexander, D. C., Lyoo, C. H., Evans, A. C. et Hansson, O. (2021). Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, 27(5), 871-881. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01309-6>
- Voineskos, A. N., Winterburn, J. L., Felsky, D., Pipitone, J., Rajji, T. K., Mulsant, B. H. et Chakravarty, M. M. (2015). Hippocampal (subfield) volume and shape in relation to cognitive performance across the adult lifespan. *Human Brain Mapping*, 36(8), 3020-3037. <https://doi.org/10.1002/hbm.22825>
- Wada, J. et Rasmussen, T. (1960). Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: experimental and clinical observations. *Journal of Neurosurgery*, 17(2), 266-282. <https://doi.org/10.3171/jns.1960.17.2.0266>
- Wang, L., Fagan, A. M., Shah, A. R., Beg, M. F., Csernansky, J. G., Morris, J. C. et Holtzman, D. M. (2012). CSF proteins predict longitudinal hippocampal degeneration in early stage dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer disease and associated disorders*, 26(4), 314-321. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31823c0cf4>
- Watts, J. C., Condello, C., Stöhr, J., Oehler, A., Lee, J., DeArmond, S. J., Lannfelt, L., Ingelsson, M., Giles, K. et Prusiner, S. B. (2014). Serial propagation of distinct strains of A $\beta$  prions from Alzheimer's disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(28), 10323-10328. <https://doi.org/10.1073/pnas.1408900111>
- Weigand, A. J., Thomas, K. R., Bangen, K. J., Eglit, G. M. L., Delano-Wood, L., Gilbert, P. E., Brickman, A. M., Bondi, M. W. et Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2021). APOE interacts with tau PET to influence memory independently of amyloid PET in older adults without dementia. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 17(1), 61-69. <https://doi.org/10.1002/alz.12173>
- Weng, F. et He, L. (2021). Disrupted ubiquitin proteasome system underlying tau accumulation in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 99, 79-85. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.11.015>
- Wernicke, C. (1874). *Der aphasische Symptomencomplex: eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*. Cohn & Weigert.



- West, M. J., Coleman, P. D., Flood, D. G. et Troncoso, J. C. (1994). Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet*, 344(8925), 769-772. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92338-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92338-8)
- Wikenheiser, A. M. et Schoenbaum, G. (2016). Over the river, through the woods: cognitive maps in the hippocampus and orbitofrontal cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(8), 513-523. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.56>
- Wilson, R. S., Segawa, E., Boyle, P. A., Anagnos, S. E., Hize, L. P. et Bennett, D. A. (2012). The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Psychology and aging*, 27(4), 1008-1017. <https://doi.org/10.1037/a0029857>
- Winterburn, J. L., Pruessner, J. C., Chavez, S., Schira, M. M., Lobaugh, N. J., Voineskos, A. N. et Chakravarty, M. M. (2013). A novel in vivo atlas of human hippocampal subfields using high-resolution 3T magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 74, 254-265. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.003>
- Wisse, L. E. M., Biessels, G. J., Heringa, S. M., Kuij, H. J., Koek, D. (H. ) L., Luijten, P. R. et Geerlings, M. I. (2014). Hippocampal subfield volumes at 7T in early Alzheimer's disease and normal aging. *Neurobiology of Aging*, 35(9), 2039-2045. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.021>
- Wisse, L. E. M., Ravikumar, S., Ittyerah, R., Lim, S., Lane, J., Bedard, M. L., Xie, L., Das, S. R., Schuck, T., Grossman, M., Lee, E. B., Tisdall, M. D., Prabhakaran, K., Detre, J. A., Mizsei, G., Trojanowski, J. Q., Artacho-Pérua, E., de Iñíguez de Onzono Martin, M. M., M. Arroyo-Jiménez, M., ... Yushkevich, P. A. (2021). Downstream effects of polypathology on neurodegeneration of medial temporal lobe subregions. *Acta Neuropathologica Communications*, 9(1), 128. <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01225-3>
- Witter, M. P. (2007). The perforant path: projections from the entorhinal cortex to the dentate gyrus. Dans H. E. Scharfman (dir.), *Progress in Brain Research* (vol. 163, p. 43-61). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)63003-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63003-9)
- Wolf, D., Fischer, F. U., de Flores, R., Chételat, G. et Fellgiebel, A. (2015). Differential associations of age with volume and microstructure of hippocampal subfields in healthy older adults. *Human Brain Mapping*, 36(10), 3819-3831. <https://doi.org/10.1002/hbm.22880>
- Wu, L., Rosa-Neto, P., Hsiung, G.-Y. R., Sadovnick, A. D., Masellis, M., Black, S. E., Jia, J. et Gauthier, S. (2012). Early-Onset Familial Alzheimer's Disease (EOFAD). *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 39(4), 436-445. <https://doi.org/10.1017/S0317167100013949>
- Xie, L., Das, S. R., Wisse, L. E. M., Ittyerah, R., de Flores, R., Shaw, L. M., Yushkevich, P. A., Wolk, D. A. et for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2023). Baseline structural MRI and plasma biomarkers predict longitudinal structural atrophy and cognitive decline in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 15(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01210-z>
- Xu, G., Zheng, S., Zhu, Z., Yu, X., Jiang, J., Jiang, J., Chu, Z. et for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2020). Association of tau accumulation and atrophy in mild cognitive impairment: a longitudinal study. *Annals of Nuclear Medicine*, 34(11), 815-823. <https://doi.org/10.1007/s12149-020-01506-2>

- Yassa, M. A. et Stark, C. E. L. (2011). Pattern separation in the hippocampus. *Trends in Neurosciences*, 34(10), 515-525. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.006>
- Young, C. B., Johns, E., Kennedy, G., Belloy, M. E., Insel, P. S., Greicius, M. D., Sperling, R. A., Johnson, K. A., Poston, K. L., Mormino, E. C., for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative et the A4 Study Team. (2023). APOE effects on regional tau in preclinical Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 18(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00590-4>
- Yu, Q. et Li, B. (2017). *Mma: an R package for mediation analysis with multiple mediators*, 5(1), 11. <https://doi.org/10.5334/jors.160>
- Yushkevich, P. A., Amaral, R. S. C., Augustinack, J. C., Bender, A. R., Bernstein, J. D., Boccardi, M., Bocchetta, M., Burggren, A. C., Carr, V. A., Chakravarty, M. M., Chetelat, G., Daugherty, A. M., Davachi, L., Ding, S.-L., Ekstrom, A., Geerlings, M. I., Hassan, A., Huang, Y., Iglesias, E., ... Zeineh, M. M. (2015). Quantitative comparison of 21 protocols for labeling hippocampal subfields and parahippocampal subregions in in vivo MRI: towards a harmonized segmentation protocol. *NeuroImage*, 111, 526-541. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.004>
- Yushkevich, P. A., Muñoz López, M., Iñiguez de Onzoño Martin, M. M., Ittyerah, R., Lim, S., Ravikumar, S., Bedard, M. L., Pickup, S., Liu, W., Wang, J., Hung, L. Y., Lasserre, J., Vergnet, N., Xie, L., Dong, M., Cui, S., McCollum, L., Robinson, J. L., Schuck, T., ... Insausti, R. (2021). Three-dimensional mapping of neurofibrillary tangle burden in the human medial temporal lobe. *Brain*, 144(9), 2784-2797. <https://doi.org/10.1093/brain/awab262>
- Yushkevich, P. A., Wang, H., Pluta, J., Das, S. R., Craige, C., Avants, B. B., Weiner, M. W. et Mueller, S. (2010). Nearly automatic segmentation of hippocampal subfields in in vivo focal T2-weighted MRI. *NeuroImage*, 53(4), 1208-1224. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.040>
- Zimmer, E. R., Parent, M. J., Souza, D. G., Leuzy, A., Lecrux, C., Kim, H.-I., Gauthier, S., Pellerin, L., Hamel, E. et Rosa-Neto, P. (2017). [18F]FDG PET signal is driven by astroglial glutamate transport. *Nature neuroscience*, 20(3), 393-395. <https://doi.org/10.1038/nn.4492>