

Différences dans la structure et le fonctionnement du cerveau chez les jumeaux monozygotes : effets possibles de la chimiothérapie contre le cancer du sein

Robert J. Ferguson, Brenna C. McDonald, Andrew J. Saykin et Tim A. Ahles

A B S T R A C T

Objectif

La chimiothérapie adjuvante a été associée à un léger déclin cognitif chez un sous-groupe de patientes atteintes d'un cancer du sein. Les effets cognitifs tardifs après une chimiothérapie peuvent avoir un impact néfaste sur la qualité de vie et la santé fonctionnelle des survivants ; cependant, l'étiologie des troubles cognitifs liés à la chimiothérapie reste inconnue.

Patients et méthodes

Nous présentons le cas de jumelles monozygotes discordantes pour le cancer du sein et l'exposition à la chimiothérapie (c'est-à-dire qu'une des jumelles a contracté un cancer du sein et a suivi une chimiothérapie, tandis que l'autre n'a pas eu de cancer du sein). Dans le cadre d'une étude plus large, chacune d'elles a été évaluée à l'aide de mesures standardisées et autodéclarées de la fonction cognitive, de tests neuropsychologiques standard et d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) structurelle et fonctionnelle.

Résultats

Les résultats ont révélé de légères différences dans les performances aux tests neuropsychologiques, mais des contrastes frappants dans les plaintes cognitives auto-déclarées et les images IRM structurelles et fonctionnelles. Plus précisément, la jumelle qui a suivi une chimiothérapie présentait beaucoup plus de plaintes cognitives subjectives, davantage d'hyperintensités de la substance blanche à l'IRM et une extension spatiale plus importante de l'activation cérébrale pendant le traitement de la mémoire de travail que sa jumelle non affectée.

Conclusion

Ce cas illustre les mécanismes physiologiques susceptibles de produire des troubles cognitifs à long terme chez les personnes ayant reçu une chimiothérapie et aider à formuler des hypothèses pour d'autres études empiriques dans le domaine des troubles cognitifs associés à la chimiothérapie.

J Clin Oncol 25:3866-3870. © 2007 par l'American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

De nombreux survivants du cancer rapportent avoir subi des changements cognitifs après une chimiothérapie ; cependant, le ou les mécanismes à l'origine des changements cognitifs induits par la chimiothérapie ne sont pas bien compris¹⁻⁵. Les changements cognitifs sont souvent subtils ; par conséquent, malgré des plaintes liées à la mémoire et à l'attention, les survivants du cancer obtiennent souvent des résultats normaux aux tests neuropsychologiques. De plus, bien que plusieurs études aient mis en évidence des changements cognitifs liés à la chimiothérapie, deux études récentes, dont une étude longitudinale bien conçue avec des évaluations pré-traitement, n'ont pas permis de mettre en évidence de différences entre les patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par chimiothérapie, les patientes traitées par des protocoles non chimiothérapeutiques et les témoins sains.^{6,7}

Une explication possible de ce type de résultats est que les patients sont capables de compenser des changements relativement subtils dans leurs capacités cognitives en mobilisant d'autres zones du cerveau pour accomplir une tâche spécifique.

tâche. Une récente étude par tomographie par émission de positons a mis en évidence une activation accrue dans le lobe frontal

domaines, tandis que les patientes atteintes d'un cancer du sein de longue date traitées par chimiothérapie ont effectué une tâche de mémoire.⁸ Ces résultats semblent corroborer l'hypothèse d'une activation cérébrale régionale comme processus compensatoire possible. Nous avons eu l'occasion unique d'évaluer une paire de jumelles identiques, l'une ayant des antécédents de cancer du sein et ayant suivi un traitement par chimiothérapie, l'autre n'ayant aucun antécédent de cancer. Des mesures autodéclarées de la fonction cognitive, des tests neuropsychologiques et une imagerie par résonance magnétique (IRM) structurelle et fonctionnelle ont été utilisés pour évaluer les différences relatives entre ces mesures de la fonction cognitive.

PATIENTS ET MÉTHODES

Les participantes étaient des jumelles blanches, âgées de 60 ans, droitières, qui avaient été élevées ensemble. La participante atteinte d'un cancer du sein (jumelle A) a été inscrite à une étude de recherche visant à examiner l'efficacité d'une brève thérapie cognitivo-comportementale

Du département de médecine de réadaptation, Eastern Maine Medical Center, Bangor, ME ; du centre de neuro-imagerie, département de radiologie, faculté de médecine de l'université de l'Indiana, Indianapolis, IN ; et du département de psychiatrie et de sciences comportementales et du laboratoire de recherche neurocognitive, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY.

Soumis le 5 février 2007 ; accepté le 4 juin 2007.

Soutenu par des subventions du Bureau des survivants du cancer, Institut national du cancer ; subventions n° R01 CA101318, R03 CA90151 et R01 CA87845 des National Institutes of Health ; et la Fondation Lance Armstrong.

Les déclarations des auteurs concernant les conflits d'intérêts potentiels et les contributions des auteurs figurent à la fin de cet article.

Les demandes de réimpression doivent être adressées à Robert J. Ferguson, PhD, Maine Outpatient Rehabilitation Center, Eastern Maine Medical Center, 905 Union St, Bangor, ME 04401 ; e-mail : rferguson@emh.org.

© 2007 par l'American Society of Clinical Oncology

0732-183X/07/2525-3866/\$20.00 DOI :

10.1200/JCO.2007.10.8639

(TCC) sur les troubles de la mémoire après une chimiothérapie. La jumelle A a identifié sa sœur (qui n'avait pas de cancer), qui a ensuite été contactée pour participer. Aucune des deux n'avait d'antécédents de traumatisme crânien, d'accident vasculaire cérébral ou d'autres lésions ou maladies du SNC. Aucune des deux n'avait d'antécédents de tabagisme ou d'abus de substances, ni d'autres maladies systémiques pouvant affecter les fonctions cognitives. Toutes deux ont donné leur consentement éclairé par écrit pour subir des examens d'imagerie et des tests génétiques dans le cadre d'une recherche approuvée par le Comité de protection des sujets humains de la faculté de médecine de Dartmouth. Le processus de consentement était strictement conforme à toutes les normes du ministère américain de la Santé et des Services sociaux.

La jumelle A a terminé une chimiothérapie adjuvante pour un cancer du sein de stade II 22 mois avant son inscription. Le traitement consistait en quatre cycles de doxorubicine à 60 mg/m² (108,6 mg) et de cyclophosphamide à 600 mg/m² (1 086 mg), chaque cycle étant administré toutes les trois semaines. Elle a également reçu quatre cycles de docétaxel à raison de 100 mg/m² (178 mg) en perfusion d'une heure toutes les trois semaines. Son traitement hormonal post-thérapeutique consistait en une prise orale de tamoxifène à raison de 20 mg/jour (elle prenait ce médicament depuis 18 mois au moment de l'étude). Le statut monozygote a été déterminé à l'aide d'un diagnostic moléculaire utilisant l'analyse des répétitions en tandem courtes PowerPlex 16 (Promega, Madison, WI) (probabilité de dizygotie, $P = 0,0000305$), et des tests génétiques réalisés dans le cadre d'une étude plus large ont révélé que les jumelles étaient porteuses de l'allèle ϵ -4 de l'apolipoprotéine E (APOE).

Le statut APOE a été associé à des troubles cognitifs dans d'autres populations et chez des patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par chimiothérapie adjuvante⁹⁻¹¹. Une brève batterie de tests neuropsychologiques standardisés (domaines de la mémoire verbale et de la vitesse de traitement) a été administrée pour évaluer la mémoire et l'attention.¹²⁻¹⁵ La fonction cognitive auto-déclarée a été évaluée à l'aide du questionnaire MASQ (Multiple Ability Self-Report Questionnaire), un outil d'auto-évaluation de la fonction cognitive comprenant 48 items,¹⁶ et l'anxiété et les symptômes dépressifs ont été évalués à l'aide du questionnaire Spielberger State-Trait Anxiety Inventory¹⁷ et l'échelle de dépression du Center for Epidemiologic Studies.¹⁸

Enfin, des IRM structurales et fonctionnelles ont été réalisées au cours de la même séance sur un scanner GE Horizon 1,5 T LX (GE, Waukesha, WI). Une séquence écho-planar à écho gradient a été utilisée pour couvrir l'ensemble du cerveau pour l'IRM fonctionnelle (temps de répétition [TE], 2 500 ms ; temps d'écho [TE], 40 ms ; champ de vision [FOV], 24 cm ; nombre d'excitation [NEX], 1,29 ; coupes sagittales de 5 mm d'épaisseur sans saut, donnant une matrice de 64 × 64 avec une résolution dans le plan de 3,75 mm²). Les volumes initiaux avant saturation de spin ont été écartés. Une tâche verbale « 3-back » présentée à l'oreille a été utilisée pour tester la mémoire de travail. Pendant le balayage, les participants ont été invités à écouter une série de consonnes (à l'exception des lettres L, W et Y) présentées à raison d'une toutes les 3 secondes. Cette expérience a été présentée dans un cadre bloqué à quatre conditions. Les conditions étaient 0, 1, 2 et 3 back. Pour chaque consonne entendue, les participants utilisaient un dispositif à bouton-poussoir (Photon Control, Burnaby, Colombie-Britannique, Canada) pour indiquer si la lettre actuelle correspondait (c'est-à-dire si elle était identique à la cible désignée ou à la lettre présentée 1, 2 ou 3 fois en arrière dans la séquence, selon les instructions de la condition) ou non. Le nombre de réponses correctes et incorrectes a été enregistré, ainsi que les temps de réaction. Chaque condition n-back était présentée en 12 époques de 27 secondes précédées de 3 secondes d'instructions (par exemple, « la correspondance est D » ou « la correspondance est une en arrière »). Les quatre conditions expérimentales ont été présentées trois fois chacune dans un ordre pseudo-aléatoire. Au cours de chaque époque, il y avait une possibilité de deux ou trois correspondances, et le nombre de correspondances était équilibré au sein des conditions et entre elles. De plus, des récurrences non ciblées ont été présentées comme des leurres (par exemple, une correspondance 2-back pendant la condition 3-back). Les participants ont répété des versions d'entraînement des tâches en dehors du scanner afin de s'assurer qu'ils comprenaient bien les exigences des tâches. Nous avons utilisé ce paradigme dans plusieurs populations neurologiques et neuropsychiatriques afin de démontrer les altérations des circuits de la mémoire de travail¹⁹⁻²².

RÉSULTATS

Les résultats ont indiqué que la jumelle A présentait nettement plus de troubles cognitifs (score MASQ = 134) que sa jumelle non affectée (score MASQ = 63 ; les scores MASQ élevés indiquent davantage de troubles cognitifs ; tableau 1). La valeur normale de référence pour le score total MASQ dans notre étude est une moyenne de 81 (écart-type = 18). Par conséquent, la jumelle A a obtenu un score

Tableau 1. Symptômes cognitifs auto-déclarés et tests neuropsychologiques

Test	Score	
	Jumelle A (chimiothérapie)	Jumelle B (sans chimiothérapie)
Scores bruts		
Score total MASQ*	134	63
Langue	20	8
Capacité visuo-perceptive	13	9
Mémoire visuelle	22	12
Mémoire spatiale	27	8
Attention-concentration	20	9
Auto-évaluation de la dépression et de l'anxiété		
CES-D ; < 16 correspond à la fourchette normale	8	3
Anxiété étatique, score T	43	57
Anxiété trait, score T	49	52
Mesures neuropsychologiques		
Essais CVLT-II 1-5 au total, score T	46	56
Rappel libre à court terme	11	8
Rappel libre à long délai	12	6
Reconnaissance correcte	12	12
Reconnaissance des faux positifs	0	0
Récits artisanaux à mémorisation immédiate	46,5	50
Récits artisanaux - rappel différé	45	41
Score ajusté en fonction de l'âge		
WAIS-III codage des symboles numériques	14	13
Test d'interférence couleur-mot D-KEFS		
Essai 1	14	14
Essai 2	13	13
Essai 3	15	15
Essai 4	13	15
Test de tracé D-KEFS		
Essai 1	15	13
Essai 2	15	14
Essai 3	14	13
Essai 4	12	12
Essai 5	13	14

Abréviations : MASQ, questionnaire d'auto-évaluation des capacités multiples ; CES-D, échelle de dépression du Centre d'études épidémiologiques ; CVLT-II, test d'apprentissage verbal de Californie-II ; WAIS-III, échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes-III ; D-KEFS, système de fonctions exécutives de Delis-Kaplan.

* Auto-évaluation des troubles cognitifs ; un score élevé indique davantage de troubles.

près de 3 écarts-types supérieurs au score total MASQ par rapport aux participants témoins en bonne santé. À l'inverse, les différences entre les jumelles étaient minimales en ce qui concerne les performances aux tests neuropsychologiques standardisés. Le jumeau A a obtenu des scores plus élevés à certaines mesures (telles que la mémoire à court et à long terme), tandis que le jumeau B a obtenu des scores plus élevés à d'autres (telles que la mémoire verbale globale évaluée par le California Verbal Learning Test – Total Score). Dans l'ensemble, la signification clinique de ces différences était marginale. Les deux jumelles avaient des scores normaux en matière d'anxiété et de dépression, ce qui suggère que ces facteurs avaient un impact négligeable sur les troubles cognitifs ou les performances aux tests neuropsychologiques, bien que la jumelle B (la jumelle non affectée) ait déclaré un niveau d'anxiété légèrement plus élevé. En outre, la jumelle A et sa sœur ont toutes deux obtenu des scores normaux à tous les tests neuropsychologiques (tableau 1).

En ce qui concerne les résultats d'imagerie, des différences structurales et fonctionnelles ont été observées entre les jumelles. Les résultats d'imagerie structurale ont révélé des hyperintensités de la substance blanche chez les deux jumelles, qui ont été interprétées comme un résultat non spécifique d'importance clinique incertaine par un neuroradiologue qui ignorait l'identité des participants. Il convient de noter que la substance blanche

Les hyperintensités sont fréquentes chez les porteurs de l'APOE ϵ -4.¹⁰ Il est intéressant de noter que les volumes des lésions de la substance blanche étaient plus importants chez le jumeau A que chez le jumeau B, tant dans l'hémisphère cérébral droit (3 725,68 mm³ contre 2 897,75 mm³, respectivement) que dans l'hémisphère gauche (6 075,00 mm³ contre 3 343,36 mm³, respectivement) (Fig. 1). Des analyses volumétriques d'autres régions cérébrales d'intérêt (à savoir l'hippocampe, l'amygdale, le cortex entorhinal et le corps calleux) ont également été réalisées, et les résultats n'ont montré aucune différence systématique entre les participants.

La figure 2 montre les images IRM fonctionnelles des deux jumeaux effectuant la tâche de mémoire de travail n-back. Dans toutes les conditions de la tâche, avec une charge de mémoire de travail croissante, le jumeau A a montré une activation spatiale beaucoup plus étendue dans les circuits typiques de la mémoire de travail (régions bifrontales et bipariétales) que le jumeau B. Cependant, les jumeaux A et B ne présentaient aucune différence en termes de précision dans l'exécution de la tâche. Ainsi, bien que les performances aient été identiques, une activation cérébrale plus importante a été observée chez le jumeau ayant subi une chimiothérapie (Fig. 2).

DISCUSSION

Les survivants du cancer traités par chimiothérapie signalent souvent des niveaux plus élevés de troubles cognitifs, mais obtiennent des résultats normaux aux tests neuropsychologiques, comme le montre ce rapport. Les données d'imagerie fournissent une explication possible. Le schéma d'activité corticale accrue du jumeau A pourrait représenter le recrutement d'un réseau neuronal plus large nécessaire pour atteindre des performances comparables à celles du jumeau non affecté. Une activation corticale plus importante pourrait indiquer une compensation du dysfonctionnement des circuits neuronaux affectés par la chimiothérapie. Nous avons observé une extension spatiale de l'activation dans des études IRM fonctionnelles portant sur d'autres troubles (par exemple, la sclérose en plaques, les traumatismes crâniens, les troubles cognitifs légers), qui semble également refléter un processus compensatoire chez les personnes présentant un dysfonctionnement cérébral connu.¹⁹⁻²³ On ne sait pas dans quelle mesure les changements structurels observés dans la substance blanche

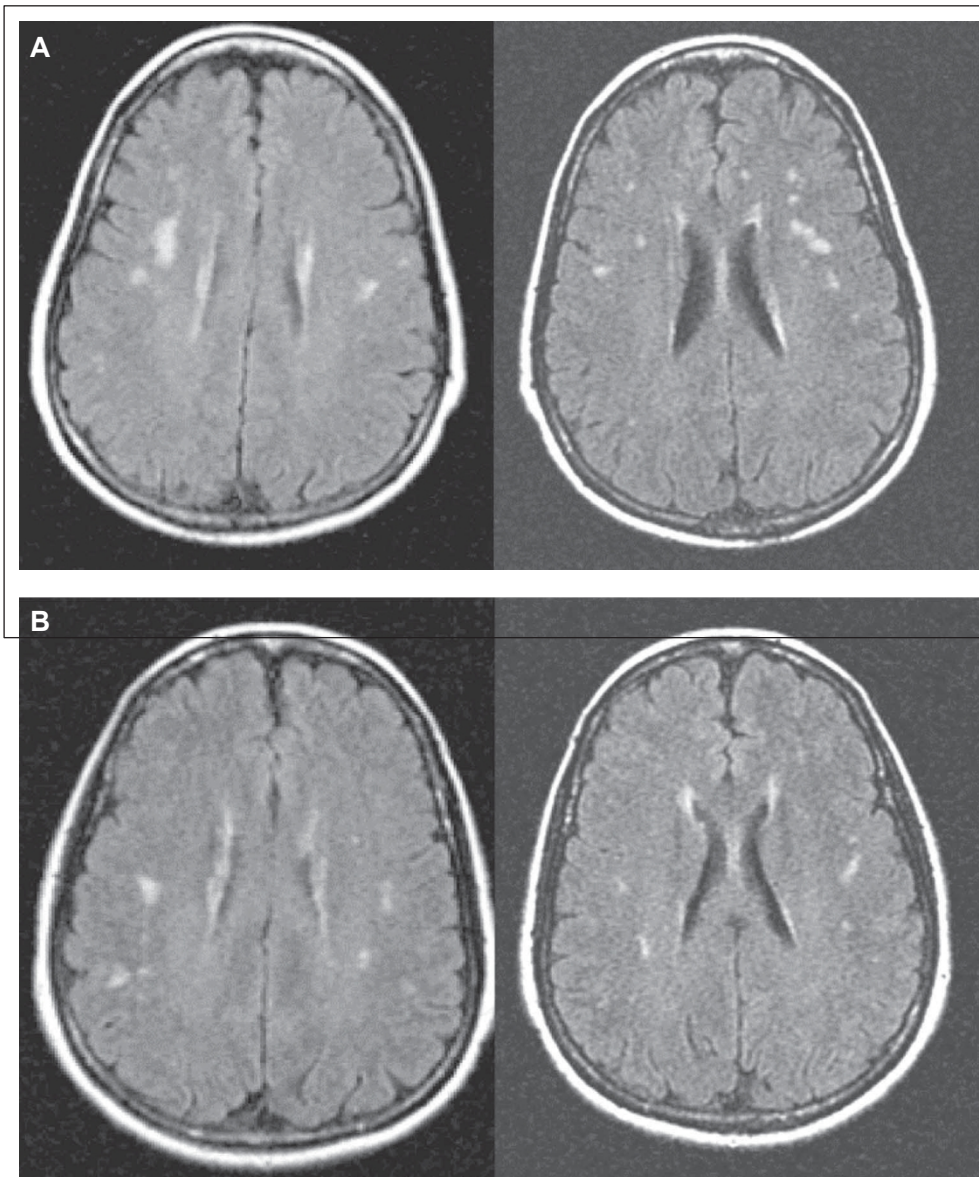


Fig. 1. Images par résonance magnétique avec inversion-récupération atténuée par le fluide montrant des hyperintensités de la substance blanche. Les hyperintensités ont été interprétées par le neuroradiologue de l'étude comme ayant une signification clinique incertaine, mais elles semblaient quelque peu plus prononcées dans toute la substance blanche chez (A) le jumeau traité par chimiothérapie que chez (B) le jumeau qui n'avait pas reçu de chimiothérapie, comme l'a confirmé l'analyse volumétrique.

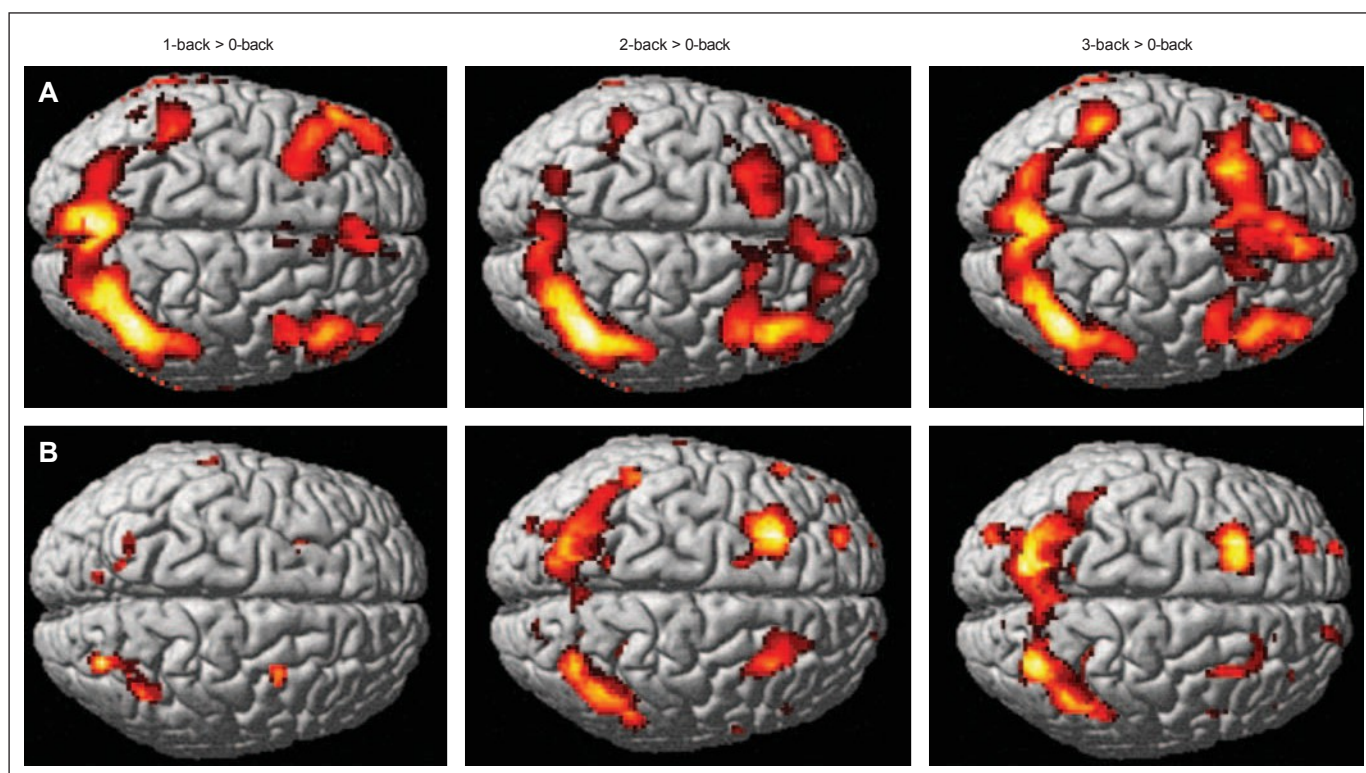


Fig. 2. Images par résonance magnétique fonctionnelle de jumeaux identiques âgés de 60 ans pendant une tâche de mémoire de travail dont le niveau de difficulté augmente progressivement (de gauche à droite). Les zones colorées indiquent une activation cérébrale accrue pendant la mémoire de travail par rapport à une simple tâche de vigilance. (A) Jumeau traité par chimiothérapie ; (B) jumeau n'ayant pas reçu de chimiothérapie. Notez l'extension spatiale accrue de l'activation corticale chez le jumeau traité par chimiothérapie.

peut refléter un vieillissement normal par opposition au statut APOE ou à une pathologie neuronale (par exemple, exposition à la chimiothérapie).

Il est important de souligner que la jumelle A a suivi un programme bref de TCC visant à l'aider à compenser ses problèmes quotidiens de mémoire et d'attention. Cependant, elle n'a suivi que deux séances de TCC, ce qui n'était peut-être pas suffisant pour produire l'extension spatiale observée dans l'IRM fonctionnelle. De plus, les tests neuropsychologiques et l'auto-évaluation des troubles cognitifs de la jumelle A (score MASQ total ; tableau 1) ont été obtenus avant cette intervention, de sorte que la TCC n'a pas pu influencer les résultats des tests neuropsychologiques ou le nombre de troubles cognitifs quotidiens signalés ici. En outre, la jumelle A suivait également un traitement hormonal standard après une chimiothérapie adjuvante (tamoxifène). Par conséquent, bien que les rapports sur la relation entre le tamoxifène et les fonctions cognitives soient mitigés, il est possible que le tamoxifène ait contribué aux différences observées dans le schéma d'activation.

Bien que ces résultats doivent être interprétés avec prudence, ils suggèrent des hypothèses intrigantes qui peuvent orienter les recherches futures visant à examiner les relations entre les mesures autodéclarées du fonctionnement cognitif, les performances aux tests neuropsychologiques et les changements structurels et fonctionnels évalués à l'aide de techniques d'imagerie chez les patients présentant des difficultés cognitives associées à la chimiothérapie. Les recherches futures utilisant l'IRM fonctionnelle et les méthodes neuropsychologiques

décrites ici pourraient aider à clarifier les processus neuronaux contribuant au problème des effets cognitifs tardifs de la chimiothérapie.

DIVULGATION PAR LES AUTEURS DES CONFLITS D'INTÉRÊTS POTENTIELS

Les auteurs n'ont signalé aucun conflit d'intérêts potentiel.

CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

Conception et design : Robert J. Ferguson, Brenna C. McDonald, Andrew J. Saykin, Tim A. Ahles **Soutien financier :** Robert J. Ferguson, Andrew J. Saykin, Tim A. Ahles **Soutien administratif :** Robert J. Ferguson, Brenna C. McDonald, Andrew J. Saykin, Tim A. Ahles **Fourniture du matériel d'étude ou des patients :** Robert J. Ferguson, Brenna C. McDonald, Andrew J. Saykin **Collecte et assemblage des données :** Robert J. Ferguson, Brenna C. McDonald, Andrew J. Saykin **Analyse et interprétation des données :** Robert J. Ferguson, Brenna C. McDonald, Andrew J. Saykin **Rédaction du manuscrit :** Robert J. Ferguson, Brenna C. McDonald, Andrew J. Saykin, Tim A. Ahles **Approbation finale du manuscrit :** Robert J. Ferguson, Brenna C. McDonald, Andrew J. Saykin, Tim A. Ahles

RÉFÉRENCES

1. Ferguson RJ, Ahles TA : Faibles performances neuropsychologiques chez les adultes ayant survécu à un cancer et traités par chimiothérapie. *Curr Neurol Neurosci Rep* 3:215-222, 2003
2. Minisini A, Atalay G, Bottomley A, et al : Quel est l'effet du traitement anticancéreux systémique sur les fonctions cognitives ? *Lancet Oncol* 5:273-282, 2004
3. Phillips KA, Bernhard J : Traitement adjuvant du cancer du sein et fonction cognitive : connaissances actuelles et orientations de la recherche. *J Natl Cancer Inst* 95:190-197, 2003
4. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, et al. : Impact neuropsychologique de la chimiothérapie systémique à dose standard chez les survivantes à long terme d'un cancer du sein et d'un lymphome. *J Clin Oncol* 20:485-493, 2002
5. van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ, et al. : Altération des fonctions cognitives chez les femmes recevant un traitement adjuvant pour un cancer du sein à haut risque : chimiothérapie à forte dose versus chimiothérapie à dose standard. *J Natl Cancer Inst* 90:210-218, 1998
6. Jenkins V, Shilling V, Deutsch G, et al. : Étude prospective sur 3 ans des effets des traitements adjuvants sur les fonctions cognitives chez les femmes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce. *Br J Cancer* 94:828-834, 2006
7. Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, et al. : Fonctionnement cognitif après une chimiothérapie adjuvante. Chimiothérapie et/ou radiothérapie pour le cancer du sein à un stade précoce. *Cancer* 104:2499-2507, 2005
8. Silverman DH, Dy CJ, Castellon SA, et al. : Modification de l'activité frontocorticale, cérébelleuse et des ganglions de la base chez les survivantes d'un cancer du sein traitées par adjuvant 5 à 10 ans après une chimiothérapie. *Breast Cancer Res Treat* 103:303-311, 2007
9. Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, et al. : Relation entre le génotype APOE et les performances neuropsychologiques chez les survivants à long terme d'un cancer traité par chimiothérapie à dose standard. *Psycho-oncologie* 12:612-619, 2003
10. DeCarli C, Reed T, Miller BL, et al. : Impact de l'apolipoprotéine E e-4 et des maladies vasculaires sur la morphologie cérébrale chez les hommes participant à l'étude sur les jumeaux du NHLBI. *Stroke* 30:1548-1553, 1999
11. Haan MN, Shemanski L, Jagust WJ, et al. : Le rôle de l'APOE e-4 dans la modulation des effets d'autres facteurs de risque de déclin cognitif chez les personnes âgées. *JAMA* 282:40-46, 1999
12. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, et al. : California Verbal Learning Test-II. San Antonio, TX, The Psychological Corporation, 2000
13. Craft S, Newcomer J, Kanne S, et al : Amélioration de la mémoire après une hyperinsulinémie induite dans la maladie d'Alzheimer. *Neurobiol Aging* 17:123-130, 1996
14. Wechsler D : Échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes – 3e édition (WAIS-III). San Antonio, TX, Harcourt, Brace & Co, 1997
15. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH : Système de fonctions exécutives Delis-Kaplan. San Antonio, TX, The Psychological Corporation, 2001
16. Seidenberg M, Haltiner A, Taylor MA : Développement et validation d'un questionnaire d'auto-évaluation des capacités multiples. *J Clin Exp Neuropsychol* 16:93-104, 1994
17. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RG : Manuel pour l'inventaire d'anxiété état-trait. Palo Alto, CA, Consulting Press, 1971
18. Radloff LS : L'échelle CES-D : une échelle d'auto-évaluation de la dépression pour la recherche dans la population générale. *Appl Psychol Meas* 1:385-401, 1977
19. McAllister TW, Saykin AJ, Flashman LA, et al : Activation cérébrale pendant la mémoire de travail un mois après un traumatisme crânien léger : une étude IRM fonctionnelle. *Neurology* 53:1300-1308, 1999
20. McAllister TW, Sparling MB, Flashman LA, et al : Effets différentiels de la charge de la mémoire de travail après un traumatisme crânien léger. *Neuroimage* 14:1004-1012, 2001
21. Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, et al. : Amélioration cholinergique de l'activité du lobe frontal dans les troubles cognitifs légers. *Brain* 127:1574-1583, 2004
22. Wishart HA, Saykin AJ, McDonald BC, et al. : Modèles d'activation cérébrale associés à la mémoire de travail dans la sclérose en plaques récurrente-rémittente. *Neurology* 62: 234-238, 2004
23. Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, et al. : Les personnes âgées présentant des troubles cognitifs montrent une atrophie cérébrale similaire à celle observée dans les cas de MCI amnésique. *Neurology* 67:834-842, 2006

Remerciements

Nous

remercions chaleureusement le Dr Fred Briccetti, du New Hampshire Oncology-Hematology, pour son aide dans le recrutement des participants. Nous remercions également Tara McHugh, MA, John MacDonald, MA, Paul Wang, BA, Alexander Mamourian, MD, Clifford Eskey, MD, PhD, C. Harker Rhodes, docteur en médecine, docteur ès sciences, et Gregory Tsongalis, docteur ès sciences.