



Open Archive Toulouse Archive Ouverte

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/19697>

To cite this version:

Klein, Eléonore. *Maladie d'Alzheimer et syndrome de dysfonctionnement cognitif canin : étude bibliographique comparative concernant la pathologie de l'imagerie*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2017, 220 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

MALADIE D'ALZHEIMER ET SYNDROME DE DYSFONCTIONNEMENT COGNITIF CANIN : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE COMPARATIVE CONCERNANT LA PATHOLOGIE ET L'IMAGERIE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

KLEIN, Eléonore
Née, le 01/09/1992 à FORBACH (57)

Directeur de thèse : Mme Alexandra DEVIERS

JURY

PRESIDENT :

Mme Isabelle BERRY

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

Mme Alexandra DEVIERS
M. Giovanni MOGICATO

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MALADIE D'ALZHEIMER ET SYNDROME DE DYSFONCTIONNEMENT COGNITIF CANIN : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE COMPARATIVE CONCERNANT LA PATHOLOGIE ET L'IMAGERIE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

KLEIN, Eléonore
Née, le 01/09/1992 à FORBACH (57)

Directeur de thèse : Mme Alexandra DEVIERS

JURY

PRESIDENT :

Mme Isabelle BERRY

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

Mme Alexandra DEVIERS
M. Giovanni MOGICATO

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Ministère de l'Agriculture de l'Alimentation
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directrice : Madame Isabelle CHMITELIN

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **MILON Alain**, *Microbiologie moléculaire*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mme **COSTES Laura**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
Mme **SABY-CHABAN Claire**, *Gestion de la santé des troupeaux bovins*

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Isabelle Berry

Professeur des Universités
Université Paul Sabatier de Toulouse
Praticien Hospitalier
Biophysique, Imagerie médicale

Qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse, hommages respectueux.

A Madame le Docteur Alexandra Deviers

Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Anatomie et Imagerie médicale

Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être ma directrice de thèse, pour m'avoir guidée dans ce travail passionnant, pour votre aide précieuse, pour votre patience et pour tout votre soutien sans lesquels rien de tout ceci n'aurait été possible.

A Monsieur le Docteur Giovanni Mogenicato

Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Anatomie et Imagerie médicale

Qui me fait l'honneur d'accepter d'être assesseur de ma thèse, pour votre aide, votre écoute, et pour m'avoir permis de faire partie de ce projet ambitieux.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	5
Table des matières	7
Liste des figures.....	11
Liste des tableaux.....	17
Avant-propos.....	19
Chapitre 1 : La maladie d'Alzheimer et le syndrome de dysfonctionnement cognitif canin : deux entités pathologiques similaires ?.....	21
I. Etiopathogénie de la maladie d'Alzheimer	22
1. Amyloïdogénèse	22
1.1. Production du peptide A β	23
1.2. Mécanismes d'élimination du peptide A β	27
1.3. Polymérisation du peptide A β	32
2. Tauopathie	34
2.1. Présentation de la protéine tau	34
2.2. Protéine tau hyperphosphorylée, filaments hélicoïdaux appariés et dégénérescence neurofibrillaire	35
2.3. Propagation de la pathologie tau.....	37
3. Protéine tau et peptide A β	39
4. Bilan sur l'étiopathogénèse de la MA et comparaison avec les données bibliographiques relatives au SDCC.....	41
4.1. Données bibliographiques concernant l'étiopathogénèse supposée de la MA	41
4.2. Comparaison avec les données bibliographiques concernant l'étiopathogénèse du SDCC	46
II. Etude bibliographique comparative des lésions macroscopiques et microscopiques de la maladie d'Alzheimer et du syndrome de dysfonctionnement cognitif canin	48

1.	Lésions macroscopiques.....	48
1.1.	Lésions macroscopiques de la MA	48
1.2.	Lésions macroscopiques du SDCC	49
1.3.	Discussion	49
2.	Lésions microscopiques.....	50
2.1.	Colorations histologiques et immunohistochimiques	50
2.2.	Les dépôts amyloïdes	54
2.3.	Tauopathie	66
2.4.	Perte neuronale et signes de neurodégénérescence	75
2.5.	Autres lésions : dommages oxydatifs et activation gliale	86
3.	Comparaison lésionnelle de la MA et du SDCC : bilan et discussion	89
3.1.	SDCC et plaques amyloïdes matures ?.....	89
3.2.	SDCC et tauopathie ?.....	90
3.3.	SDCC, perte neuronale et signes de neurodégénérescence ?.....	91
Chapitre 2 : La démarche diagnostique pour la maladie d'Alzheimer est-elle applicable au syndrome de dysfonctionnement cognitif canin ?		95
I.	Détection clinique des troubles cognitifs.....	96
1.	Maladie d'Alzheimer	96
1.1.	La maladie d'Alzheimer, une démence	96
1.2.	Description clinique des stades de la maladie d'Alzheimer.....	96
1.3.	Maladie d'Alzheimer : diagnostic de certitude et diagnostic clinique.....	99
2.	Syndrome de dysfonctionnement cognitif canin	104
2.1.	Changements comportementaux chez le chien âgé :.....	104
2.2.	Prévalence	105
2.3.	Diagnostic différentiel et démarche diagnostique.....	106
II.	Utilisation des biomarqueurs dans la démarche diagnostique	109

1. Définition d'un biomarqueur idéal.....	109
2. Biomarqueurs pour le diagnostic de la Maladie d'Alzheimer	109
2.1. Biomarqueurs sanguins et du LCS	109
2.2. Biomarqueurs issus de l'imagerie	113
3. Biomarqueurs pour le diagnostic du syndrome de dégénérescence cognitif canin	
140	
3.1. Biomarqueurs sanguins et du LCS	140
3.2. Biomarqueurs issus de l'imagerie	142
3.3. Transposition des biomarqueurs diagnostiques de la MA au SDCC : bilan et	
discussion	151
CONCLUSION ET DISCUSSION	153
Annexes	157
Bibliographie	163

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Voies et protéines impliquées dans la formation de plaques amyloïdes. D'après (Andreeva et al., 2017).....	23
Figure 2 : Les voies cataboliques de la protéine APP : voie amyloïdogène (β sécrétase) et non amyloïdogène (α sécrétase). D'après (Vardy et al., 2005).....	24
Figure 3 : Production de peptide A β au sein des endosomes. D'après (Baranello et al., 2015).	25
Figure 4 : Les composantes du complexe γ -sécrétase. D'après (Wolfe, 2008).....	26
Figure 5 : Représentation schématique montrant le tissu nerveux, le compartiment sanguin et les voies de clairance du peptide A β . D'après (Yoon, Jo, 2012).....	31
Figure 6 : Processus de polymérisation du peptide A β depuis la forme monomérique désordonnée aux fibrilles amyloïdes riches en feuillets β	33
Figure 7 : Dégénérescence neurofibrillaire D'après (Querfurth, LaFerla, 2010).	35
Figure 8 : Schéma explicatif de la propagation de la pathologie tau de neurones à neurones (Lewis, Dickson, 2016).	38
Figure 9 : Schéma expliquant la mise en évidence d'une propagation trans-synaptique et de type prion chez la souris d'après les expériences de Clavaguera et al.	39
Figure 10 : Hypothèse revisitée de la cascade amyloïde actuelle d'après (Nussbaum et al., 2013).....	40
Figure 11 : Progression des évènements conduisant à la mort neuronale et à la démence selon l'hypothèse de la cascade amyloïde. D'après (Awasthi et al., 2016).....	41
Figure 12 : Schéma récapitulatif sur l'étiopathogenèse supposée de la MA.....	45
Figure 13 : Changements macroscopiques et microscopiques liées à l'âge chez le chien d'après (Schmidt et al., 2015).	49
Figure 14 : Evolution spatio-temporelle des dépôts amyloïdes chez l'Homme selon Braak (Braak, Braak, 1995). A : Stade A, B : Stade B, C : Stade C. La nuance de gris représente la densité de plaques.	56
Figure 15 : Evolution spatio-temporelle des plaques amyloïdes en 5 phases selon Thal (Thal et al., 2002).....	57
Figure 16 : Dépôt amyloïde visualisé par IHC (A β 8-17) de type diffus dans les couches corticales profondes du cortex préfrontal chez le chien selon (Pugliese, Geloso, et al., 2006).	58

Figure 17 : Dépôt amyloïde visualisé par IHC (A β 8-17) de type dense dans l'ensemble des couches corticales du cortex préfrontal chez le chien selon (Pugliese, Mascort, et al., 2006) Echelle : 50 μ m	59
Figure 18 : Dépôts amyloïdes fibrillaires mis en évidence par thioflavine S chez le chien âgé présentant une dysfonction cognitive d'après (Yu et al., 2011). Echelle : 36 μ m	59
Figure 19 : Evolution spatio-temporelle des plaques amyloïdes chez le chien selon Head (Head et al., 2000).....	60
Figure 20 : Atteinte de l'hippocampe préférentielle du gyrus denté et de la corne d'Ammon chez le chien selon (Cummings et al., 1993)	61
Figure 21 : Représentation schématique de l'évolution spatio-temporelle des différents types de plaques dans le cortex frontal chez le chien selon Satou (Satou et al., 1997). Les différentes couches corticales sont indiquées à gauche (de I à VI).....	62
Figure 22 : Coupes du cortex frontal avec A β mis en évidence par IHC chez des chiens âgés illustrant la classification de Satou (de 1 à 4) (Satou et al., 1997).	62
Figure 23 : Représentation schématique de l'évolution spatio-temporelle des dépôts amyloïdes chez le chien dans le cortex frontal et l'hippocampe d'après (Schmidt et al., 2015)	63
Figure 24 : Différences morphologiques des plaques entre les deux espèces (chien à gauche, Homme à droite) d'après (Cummings et al., 1993).....	66
Figure 25 : Coupe d'isocortex cérébral avec marquage par IHC dirigé vers tau mettant en évidence des DNF (corps cellulaires, flèches blanches volumineuses), et des fibres tortueuses ou FT(dendrites ou terminaison axonale, petites flèches noires). Echelle : 20 μ m. D'après (Duyckaerts et al., 2008).	67
Figure 26 : Schéma récapitulatif représentant le pattern de distribution des NFT et NT selon (Braak, Braak, 1995). Les nuances de gris représentent la densité en DNF.	69
Figure 27 : Schéma récapitulatif de l'évolution spatio-temporelle des DNF.	69
Figure 28 : Coupe histologique explicative des différentes zones encadrant la région entorhinale d'après (Braak, Braak, 1995)	70
Figure 29 : Visualisation de structures de type DNF chez le chien âgé par IHC (anticorps AT8) dans le cortex cérébral (grandissement x400) d'après (Papaioannou et al., 2001).	72

Figure 30 : Visualisation de structures de type DNF grâce à 3 techniques différentes (A : IHC anti pT205, B : Gallyas, C : Campbell-Switzer). La méthode de Gallyas est moins satisfaisant que les autres pour mettre en évidence les DNF chez le chien. (Echelle : A-C : 100µm, A'-C' : 25µm) d'après (Schmidt et al., 2015).....	72
Figure 31 : Evolution topographique de la pathologie tau chez le chien d'après Schmidt.	74
Figure 32 : Corne d'Ammon (CA2, CA3 et CA4) et gyrus denté (DG) chez un chien de 17 ans avec une faible immunoréactivité (marqueur tau-1) (A) et chez un chien de 9 ans avec une forte immunoréactivité (B).....	75
Figure 33 : Schéma explicatif de l'innervation du cortex par le système cholinergique (septum médial, bandes diagonales et noyau basal de Meynert) d'après (Schliebs, Arendt, 2006).....	78
Figure 34 : Evolution spatio-temporelle des dépôts amyloïdes chez l'Homme selon Braak (Braak, Braak, 1995) à gauche (Stades A, B et C de gauche à droite) et chez le chien selon Head (Head et al., 2000), le cortex frontal étant situé à gauche dans les deux cas.	90
Figure 35 : Photographie d'un chien atteint de dysfonction cognitive tentant d'entrer dans la maison par le mauvais côté de la porte d'après (Rofina, Singh, Skoumalova-Vesela, Ederen, et al., 2004).....	105
Figure 36 : Prévalence des signes rapportés par les propriétaires. Peurs et phobies inclut l'anxiété générale, le comportement compulsif inclut les comportements répétitifs et stéréotypés, la dysfonction cognitive inclut la désorientation, la déambulation, l'anxiété et les troubles du sommeil.	106
Figure 37 : Illustration du cortex cingulaire postérieur et du précuneus (partie crâniale à droite et partie caudale à gauche) d'après (Carter, Gray, Book, 1858).....	122
Figure 38 : Visualisation d'une hypoactivité forte dans le cortex cingulaire postérieur et le précuneus (en rose sur le schéma) chez les individus MCI (au milieu) et MA (à gauche) par rapport aux contrôles (à droite). A : antérieur, P : postérieur, L : gauche, R : droite. Illustration d'après (Wang et al., 2011).	125
Figure 39 : Différences de PIB TEP Scan observées chez le patient sain (CN tout à gauche), MCI avec un marquage faible (low aMCI à gauche au milieu), MCI avec un marquage important (high aMCI au milieu à droite) et chez un patient MA (AD tout à droite). D'après (Jack et al., 2008). La barre de couleur indique le taux de rétention du marqueur.....	130

Figure 40 : Différences de rétention du marqueur PIB entre les patients MCI qui développeront une MA (MCI converters) et ceux qui n'en développeront pas (MCI non-converters). (Echelle de couleur correspondant au taux de rétention : Rouge = important, Jaune = moyen, bleu = faible). Images d'après (Forsberg et al., 2008).....	131
Figure 41 : Nombre de publications entre 2012 et 2017 concernant les marqueurs tau en imagerie TEP d'après (Saint-Aubert et al., 2017) traduisant l'intérêt croissant pour ces nouvelles techniques d'imagerie	135
Figure 42 : Images TEP montrant l'intensité moyenne du signal (SUVR) au niveau des régions d'intérêt (ROI) présentées dans la colonne de droite, chez des patients dont le stade de Braak a été estimé d'après l'algorithme de Schwartz et al. (Schwarz et al., 2016).....	136
Figure 43 : Imagerie tau (¹⁸ F-THK5317) et Aβ (¹⁸ F-flutemetamol) chez un patient sain (à gauche) et chez un patient atteint de MA (à droite).	137
Figure 44 : Coupes coronales contiguës de chien âgé (haut) et jeune (bas) du lobe frontal (direction caudale-caudale – de gauche à droite) montrant un élargissement des ventricules (flèche). Images d'après (Tapp, 2004).....	143
Figure 45 : Coupe transverse pondérée en T2 d'images IRM au niveau du globus pallidus (A) et de la substance noire (B) chez des chiens âgés d'âge variable de race beagle. Les têtes de flèches indiquent le ventricule latéral et les flèches indiquent une hypointensité. Images d'après (Kimotsuki et al., 2005).	144
Figure 46 : Images coronales d'un chien montrant des lésions de type lacunaire (petites lésions de moins d'1 cm, densité comparable au LCS visualisées par les flèches sur la première rangée d'image) et une lésion de type infarctus (lésion de plus d'1 cm, contour irrégulier, bordure moins définie, densité comparable au tissu cérébral, visualisé par la flèche sur la deuxième image de la deuxième rangée). Orientation selon la convention neurologique (rostro-caudal du bulbe olfactif au cortex pariétal : de gauche en haut à droite en bas). Images d'après (Su et al., 2005).....	145
Figure 47 : Image coronales IRM en mode T1 de chiens avec une forme de tête différente : chiens A = dolichocéphale (dolichocephalic dogs), B = mésencéphale (mesaticephalic dogs), C = brachycéphale (brachycephalic dogs). Le chien A avec un score 0 ne montre aucun signe d'atrophie alors que le score 4 montre un élargissement des ventricules, une augmentation de la taille des sulci, une diminution de la hauteur de l'hippocampe, et une diminution de la	

largeur de la corne temporale visualisés par des numéros 1. Images d'après (Pugliese et al., 2010).....	147
Figure 48 : Images en mode T2 transaxial (en haut) et mi-sagittal (en bas) montrant une diminution de l'adhésion interthalamique chez un chien dément (à droite) comparé à un chien sain (à gauche). (Hasegawa et al., 2005).....	148
Figure 49 : Méthode de mesure de ITAr et LVr : A : mesure de l'adhésion interthalamique à son maximum entre les lignes blanches, la hauteur du cerveau est mesurée sur la même images entre les lignes noires. B : Au niveau du foramen interventriculaire, la hauteur du ventricule latéral est mesurée entre les lignes pointillées blanches et la hauteur du cerveau est mesurée entre les lignes pointillées noires.....	148
Figure 50 (ci-dessus) : Diagramme récapitulatif de l'évolution spatio-temporelle décrite par Braak (Braak, Braak, 1995) en 6 stades. Flèches larges : caractéristiques majeures du stade. Flèches petites : caractéristiques mineures du stade.....	158
Figure 51 : Schéma explicatif des différents lobes du cerveau chez l'Homme en face latérale. D'après (JDifool, 2006)	160
Figure 52 : Schéma explicatif des différentes aires cérébrales (face latérale de l'hémisphère cerebral). Les aires motrices sont en rouge, les aires sensibles en bleu, les aires auditives en vert, et enfin les aires visuelles en jaune. D'après (Carter, Gray, livre, 1858).....	160
Figure 53 : Schéma explicatif mettant en évidence les différences aires cérébrales (hémisphère en face médiale) et surlignant le cortex cingulaire (en jaune). D'après (Carter, Gray, Book, 1858).....	161
Figure 54 : Illustration explicative montrant la ségrégation de 66 sous-régions anatomiques puis la ségrégation en 1000 ROI après acquisition IRM structurelle et représentation de la connectivité cérébrale obtenue avec DTI mettant en lien les différentes aires cérébrales (A). Visualisation des aires cérébrales de la face médiale de l'hémisphère cérébral (B). D'après (Hagmann et al., 2008).....	162

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Evolution morphologique des modifications du cytosquelette neuronal lors de tauopathie et colorations permettant de les mettre en évidence.	37
Tableau 2 : Différences de marquage des dépôts amyloïdes et des DNF selon les colorations. D'après (Uchihara, 2007) et (Czasch et al., 2006)	51
Tableau 3 : Tableau récapitulatif non exhaustif des anticorps les plus utilisés pour marquer le peptide A β et la protéine tau. Sources : (Otvos, 1994 ; Porzig et al., 2007 ; ALZFORUM, 2014 ; Biolegend).....	51
Tableau 4 : Techniques de marquages recommandées selon les critères du consensus du NIA (National Institute on Aging)/Reagan (Hyman, Trojanowski, 1997) et les recommandations du NIA/AA (Alzheimer's Association) (Montine et al., 2012). Tableau reproduit selon (Kovacs, 2014).....	52
Tableau 5 (cf ci-dessous) : Tableau récapitulatif des différentes colorations utilisées chez l'Homme et le chien permettant de mettre en évidence les lésions amyloïdes et tau.....	52
Tableau 6 : Illustrations des différents dépôts amyloïdes rencontrés chez l'Homme lors de MA : dépôt diffus, dense, plaque sénile et dépôt d'angiopathie amyloïde cérébrale.	55
Tableau 7: Tableau comparatif des caractéristiques des dépôts amyloïdes chez l'Homme et le chien	65
Tableau 8 : Signes clinique en fonction du stade de démence	99
Tableau 9 : Critères pour le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer selon (McKhann et al., 1984).....	100
Tableau 10 : diagnostic différentiel de la MA : composantes clinique et histopathologique d'après (ANAES, 2000).....	101
Tableau 11 : Critères révisés de diagnostic probable de MA prenant en compte les nouveaux biomarqueurs d'après (Dubois et al., 2007).	103
Tableau 12 : Description clinique des différentes causes médicales d'anomalie du comportement d'après (Landsberg et al., 2012)	108
Tableau 13 : Valeurs seuils proposées (Lewczuk et al., 2008) de taux d'A β 1-42, p-tau et t-tau dans le LCS pour distinguer les patients déments atteints de MA des autres démences (MA vs autres) et les patients MCI qui développeront une MA (MCI-MA) de ceux qui développeront une autre démence (MCI-Autres).	113

Tableau 14 : Description des différentes phases de la recherche pour établir l'utilisation d'un biomarqueur d'après (Mattsson et al., 2017).....	113
Tableau 15 : Tableau récapitulatif des études réalisées sur l'IRM fonctionnelle : altérations de l'activation ou de la désactivation de différentes zones cérébrales pendant la réalisation de tâches cognitives chez les patients atteints de MA.	121
Tableau 16 : Tableau récapitulatif des études réalisées sur l'IRM fonctionnelle : modifications de l'activité cérébrale au repos chez les patients atteints de MA.	124
Tableau 17 : Tableau récapitulatif des sensibilités et spécificités du TEP-FDG retrouvées par diverses études.....	128
Tableau 18 : Intérêt du FDG TEP Scan dans le diagnostic différentiel de la démence. Tableau d'après (Silverman, 2004)	128
Tableau 19 : Description de l'échelle de notation visuelle (Pugliese et al., 2010). Score total : 0 = pas d'atrophie cérébrale, 1-2 = atrophie cérébrale modérée, 3-4 = atrophie cérébrale sévère	146
Tableau 20 : Tableau récapitulatif des arguments en faveur et en défaveur pour l'utilisation du chien comme modèle d'étude de la maladie d'Alzheimer chez l'Homme.	156
Tableau 21 : Tableau récapitulatif de l'accumulation des DNF et des fibres tortueuses selon la localisation et le stade d'après (Braak, Braak, 1995).	158
Tableau 22 : Grille de gradation des signes cliniques observés par les propriétaires pour évaluer l'atteinte cognitive établie d'après (Landsberg et al., 2012)	159

AVANT-PROPOS

Lors du vieillissement, une atteinte physiologique des capacités cognitives se développe progressivement (Regula, Rodgers, 1989). La cognition peut être définie comme l' « ensemble des capacités mentales permettant l'acquisition et le maintien de connaissances » (Ska, Joannette, 2006). Des modifications structurales de l'encéphale apparaissent également avec l'âge : les ventricules s'élargissent, les sulci deviennent plus profonds, la masse et le volume cérébraux diminuent ainsi que la synaptogenèse (Raz et al., 1998). Tous ces changements font partie du vieillissement normal. L'Homme peut cependant présenter avec l'âge des altérations anormales de la cognition et la frontière entre vieillissement physiologique et pathologique est parfois floue.

Ceci est d'ailleurs illustré par la maladie d'Alzheimer (MA) qui a longtemps et à tort été considérée comme conséquence du vieillissement cérébral normal. Cette maladie neurodégénérative a été décrite pour la première fois en 1906 lors d'une conférence par Alois Alzheimer, psychiatre et neurologue allemand. Il a été le premier à corréler les dysfonctionnements cognitifs de la maladie aux lésions cérébrales observées au microscope. En France, la maladie d'Alzheimer représente la première maladie neurodégénérative avec 900 000 personnes atteintes en 2015 et elle est en progression car elle recense 225 000 nouveaux cas par an (DGOS, 2015). La maladie d'Alzheimer et les autres démences (réduction des capacités cognitives entraînant une perte d'autonomie) ont un impact socio-économique majeur et le coût estimé de la démence en 2015 est de 818 milliards de dollars (World Alzheimer Report, 2015). L'évolution de la recherche dans ce domaine est donc fondamentale et passe notamment par l'utilisation de modèles animaux comme le modèle murin transgénique ou le modèle canin spontané.

En effet, le Chien présente avec l'âge des troubles neuro-dégénératifs appelés Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Canin (SDCC). Les signes cliniques sont progressifs et variables selon les individus. Ils touchent notamment les fonctions d'apprentissage et de la mémoire (Head, 2013). Ce syndrome présente des similarités avec la MA en termes de prévalence, d'évolution au cours du temps (aggravation), de symptômes (troubles cognitifs dans des domaines spécifiques dont la mémoire et l'apprentissage) et de lésions histologiques (dépôts de peptides bêta-amyloïde -appelés A β) (Ruehl et al., 1995). Le développement spontané de ce syndrome fait du chien atteint de SDCC un potentiel modèle d'étude pré-clinique de la MA. La pertinence du modèle animal lors de l'étude d'une maladie est en effet capitale : l'essai clinique sur le vaccin AN-1792 (vaccin contre le peptide A β) a dû être précocement arrêté du fait du développement d'une méningoencéphalite chez 19 patients. Cette situation dramatique aurait certainement pu être évitée si les tests pré-cliniques avaient été réalisés sur des espèces qui développent naturellement la protéine A β comme le Chien (Robinson et al., 2004), plutôt que sur la souris comme cela a été le cas.

Ainsi, de plus en plus d'études suggèrent l'intérêt du Chien atteint de SDCC en médecine comparative comme modèle d'étude pré-clinique de la MA mais l'utilisation de ce dernier nécessite la validation de deux prérequis indispensables :

- (i) s'assurer que SDCC et MA sont effectivement deux pathologies similaires (i.e. présentant les mêmes mécanismes étiopathogéniques et les mêmes lésions histologiques),
- (ii) s'assurer de la possibilité de mettre en place une démarche diagnostique fiable pour l'identification de chiens atteints de SDCC.

Afin de répondre à ces deux questions, le présent travail de thèse est une revue bibliographique développée en deux chapitres.

Dans le premier chapitre, la similarité pathologique entre MA et SDCC sera évaluée. Pour cela, les mécanismes étiopathogéniques de la MA et les lésions microscopiques pathognomoniques de cette maladie seront décrits dans un premier temps; puis comparés aux données de la littérature concernant le SDCC. Afin d'évaluer si le chien est un bon modèle d'étude de la MA, il est nécessaire de comparer l'étiopathogénie de la MA constamment réactualisée par de nouvelles avancées de la recherche, et celle du SDCC qui suscite de plus en plus d'intérêt.

Dans un second chapitre, les biomarqueurs (sanguins et issus de l'imagerie) et la démarche utilisée pour arriver à un diagnostic probable de MA seront abordés, avec un accent particulier sur l'apport des différentes modalités d'imagerie (modalités anatomiques et fonctionnelles de l'Imagerie par Résonance Magnétique, examens de Tomographie à Emission de Positons des dépôts amyloïdes et de la pathologie tau) dans cette démarche. La possibilité de transposer ces différents biomarqueurs au diagnostic du SDCC chez le Chien sera évoquée en fin de chapitre.

Enfin, la dernière partie du manuscrit sera consacrée à une discussion qui conclut quant à la pertinence de l'utilisation du chien atteint de SDCC en médecine comparative.

**CHAPITRE 1 : LA MALADIE D'ALZHEIMER ET LE SYNDROME
DE DYSFONCTIONNEMENT COGNITIF CANIN : DEUX ENTITES
PATHOLOGIQUES SIMILAIRES ?**

La MA est définie par Aloïs Alzheimer comme la coexistence de deux lésions cérébrales : les **plaques amyloïdes** et la **dégénérescence neurofibrillaire (DNF)**. Les dépôts amyloïdes sont dus à l'accumulation d'un peptide particulier (**peptide bêta-amyloïde ou A β**) qui se dépose à l'extérieur des cellules. La DNF se caractérise quant à elle par l'agrégation intracellulaire d'une autre protéine appelée **protéine tau**. A ces lésions cérébrales sont associés des signes de dégénérescence neuronale, l'ensemble se traduisant cliniquement par des troubles cognitifs.

Le présent chapitre est consacré à l'étude bibliographique comparative des lésions cérébrales de la MA et du SDCC, afin d'évaluer si ce dernier peut être considéré comme une forme canine de la MA d'un point de vue anatomo-pathologique. Afin de faciliter la compréhension de l'étude microscopique du tissu cérébral, la première partie de ce chapitre est dédiée à la description des mécanismes responsables du développement des lésions de la MA.

I. Etiopathogénie de la maladie d'Alzheimer

Les mécanismes pathogéniques de la MA sont étudiés depuis de nombreuses années et suscitent beaucoup d'intérêt car ils peuvent être à l'origine de nouvelles thérapies. Le cœur de la pathogénie de la MA se situe dans deux processus : l'**amyloïdogénèse**, qui conduit à la formation des dépôts amyloïdes, et la **tauopathie**, responsable de la **DNF**.

1. Amyloïdogénèse

L'amyloïdogénèse désigne le processus de formation de l'**amyloïde**, un agrégat extracellulaire de protéines **fibrillaires insolubles** organisées de manière caractéristique en **feuilletés bêta plissés**. Dans le tissu nerveux, les dépôts amyloïdes extracellulaires sont appelés **plaques amyloïdes** ou **plaques séniles** qui, par définition, sont censées désigner des agrégats de fibrilles. Cependant, certaines de ces plaques sont constituées d'agrégats protéiques qui ne présentent pas d'organisation fibrillaire : elles portent alors le nom de **plaques diffuses ou dépôts pré-amyloïdes**.

Les dépôts protéiques, qu'ils soient pré-amyloïdes ou amyloïdes, partagent un processus commun de formation qui commence par le **changement de conformation** d'un peptide appelé **peptide bêta-amyloïde** ou **peptide A β** (C. L. Masters et al., 1985). Ce peptide, très enclin à l'auto-agrégation et à la formation de fibrilles amyloïdes, est soumis à divers mécanismes de clairance (Figure 1). Les peptides n'ayant pas été éliminés rentrent dans un processus d'oligomérisation, qui aboutira à la formation de dépôts extracellulaires insolubles non fibrillaires dans un premier temps (dépôts pré-amyloïdes) puis fibrillaires (dépôts amyloïdes au sens strict du terme). Les mécanismes potentiellement responsables d'une formation anormale de plaques amyloïdes apparaissent donc comme ceux conduisant à une production accrue de peptide A β et/ou à une réduction de son élimination et/ou à une stimulation de sa polymérisation.

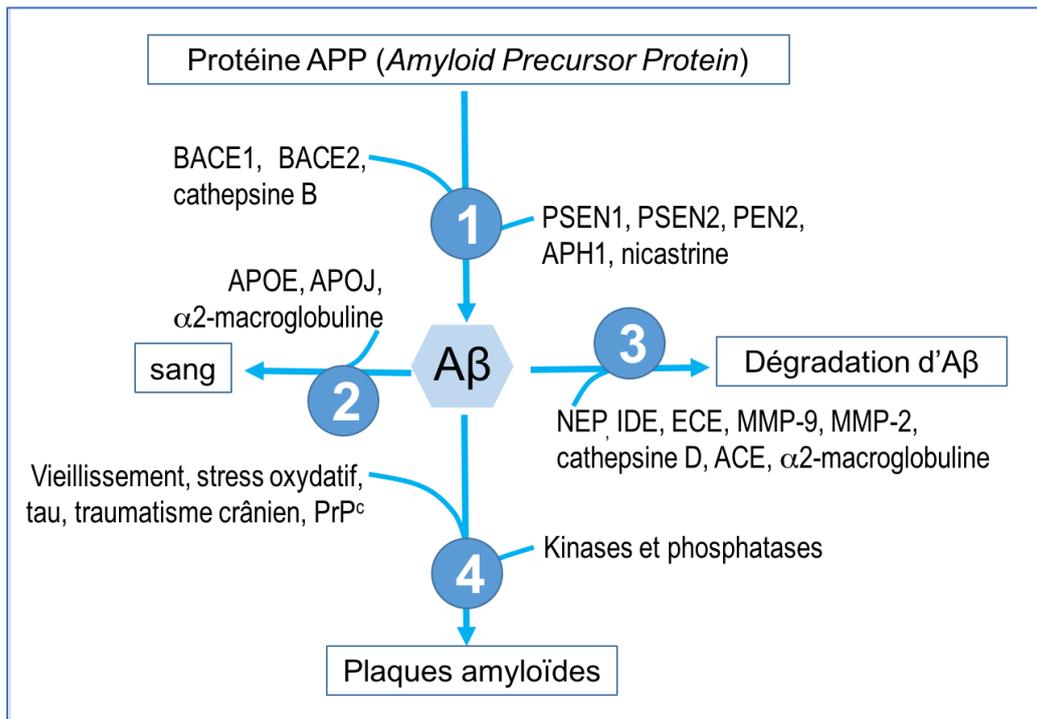


Figure 1 : Voies et protéines impliquées dans la formation de plaques amyloïdes. D'après (Andreeva et al., 2017).

1 : Voie catabolique amyloïdogène de la protéine APP (Amyloid Precursor Protein)

2 : Voies de transport d'Aβ,

3 : Dégradation d'Aβ,

4 : Formation de plaques amyloïdes.

1.1. Production du peptide Aβ

a. Voies cataboliques de la protéine APP

Le peptide Aβ provient du clivage particulier d'une glycoprotéine membranaire de type I appelée **APP (Amyloid Protein Precursor)** exprimée à la surface des neurones (Ling et al., 2003). L'ensemble des fonctions physiologiques d'APP n'a pas encore été entièrement élucidé mais cette protéine jouerait un rôle dans divers processus neuronaux et synaptiques (Müller, Zheng, 2012). La voie de clivage d'APP conduisant à la production d'Aβ porte le nom de **voie amyloïdogène** et fait intervenir deux enzymes de manière séquentielle : une **β** - puis une **γ-sécrétase** (Mohamed et al., 2016). Elle résulte ainsi en une série de peptides Aβ avec un domaine hydrophobe C-terminal, dont la longueur varie de 39 et 43 acides aminés. Les deux principaux produits de clivage sont les peptides Aβ40 et Aβ42, qui comportent respectivement 40 et 42 acides aminés. Le peptide Aβ42 représente 5 à 10% des formes Aβ, il est plus hydrophobe et moins soluble qu'Aβ40 produit en plus grande quantité (80-90% des formes Aβ) (Burdick et al., 1997 ; Murphy, LeVine III, 2010).

La voie catabolique majeure d'APP est en fait la **voie non-amyloïdogène** qui, comme son nom l'indique, ne produit pas de peptides Aβ (O'Brien, Wong, 2011). Dans cette voie, la

β -sécrétase n'intervient pas et laisse place à une **α -sécrétase**. Les deux voies de clivage d'APP sont présentées dans la Figure 2.

Cette figure montre que dans la voie non-amyloïdogène, le clivage d'APP par une α -sécrétase se produit au niveau de la membrane plasmique et génère deux fragments :

- un fragment C-terminal associé à la membrane (**C83** ou α -CTF) qui sera substrat de la **γ -sécrétase**
- un fragment N-terminal soluble (sAPP α , fragment soluble issu de l'action de l' α -sécrétase)

Le clivage de C83 (fragment C-terminal) dans son domaine transmembranaire par une γ -sécrétase conduit donc à la formation de deux fragments appelés p3 (isolé) et **CTF γ** . Les fragments issus du clivage non-amyloïdogène de la protéine APP jouent un rôle dans la **neuroprotection** (sAPP α) et la modulation de la transcription génique (CTF γ).

Les **protéines APP non clivées par l' α -sécrétase** sont **internalisées** au sein de vésicules **endocytiques**, dans lesquelles elles deviendront le substrat de la β -sécrétase et rentreront ainsi dans la voie **amyloïdogène**. Le clivage d'APP par la β secrétase génère donc un **fragment C-terminal lié à la membrane** (C99 ou β -CTF, substrat de la γ -sécrétase) et un **fragment soluble** (nommé sAPP β car issu de l'action de la β -sécrétase). Le fragment C99, après action de la γ -sécrétase, produit le **peptide A β** et le **fragment membranaire CTF γ** .

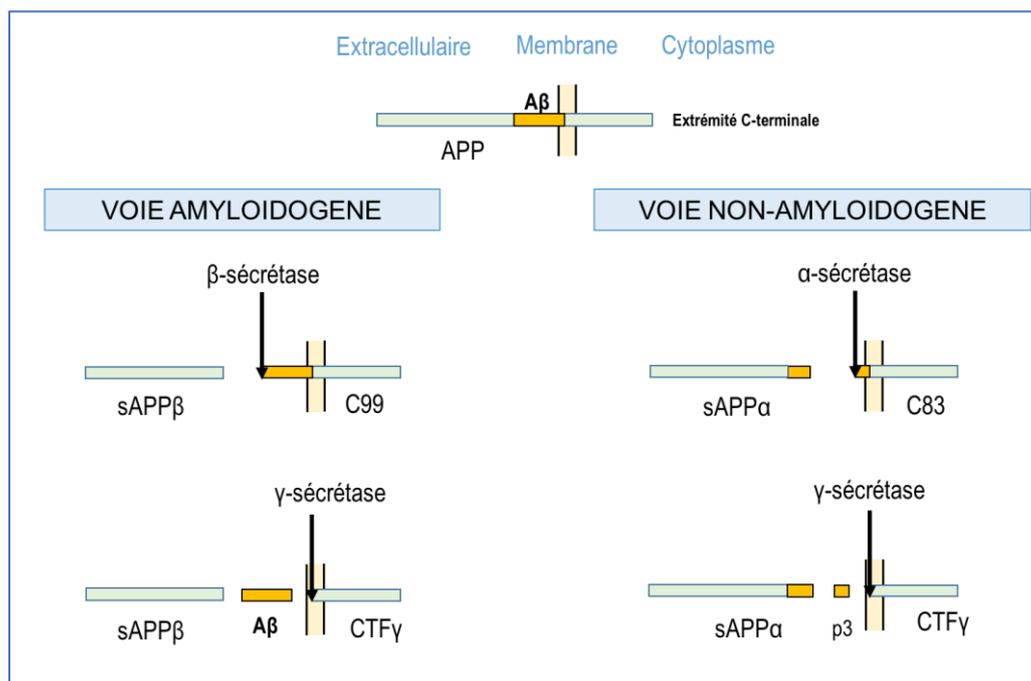


Figure 2 : Les voies cataboliques de la protéine APP : voie amyloïdogène (β secrétase) et non amyloïdogène (α secrétase). D'après (Vardy et al., 2005).

La voie catabolique amyloïdogène d'APP permet donc la **production de peptides A β** **au sein des endosomes** du neurone, là où se fait l'action de la β -sécrétase (**Figure 3**). Les

peptides A β qui rentreront dans un processus de **polymérisation** sont ceux qui, une fois produits au sein des endosomes, échapperont aux divers mécanismes d'élimination. L'accumulation de peptides A β sous forme **oligomérique** peut avoir lieu à l'intérieur de la cellule ou dans l'espace extracellulaire, après sécrétion des peptides.

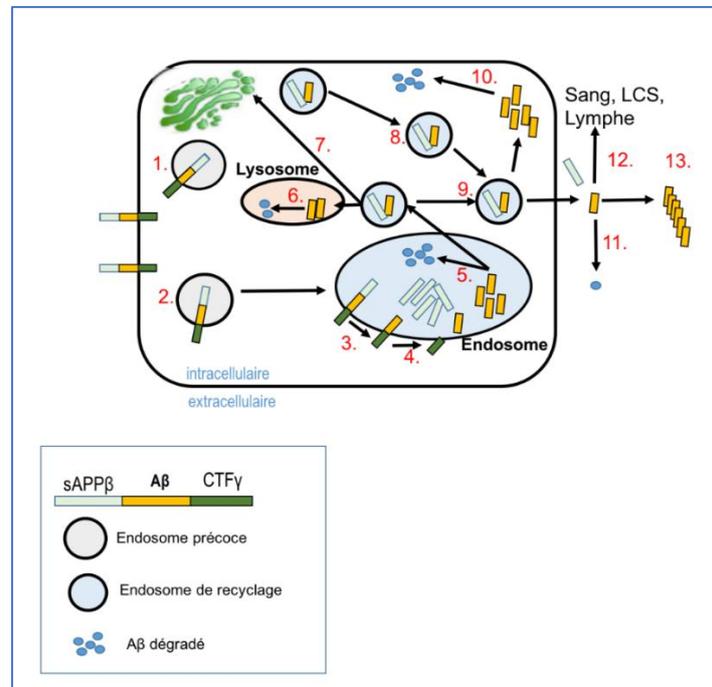


Figure 3 : Production de peptide A β au sein des endosomes. D'après (Baranello et al., 2015).

L'APP est synthétisé dans le réticulum endoplasmique et transporté à l'appareil de Golgi où il est enfermé dans des vésicules pour être acheminé à la surface cellulaire (**Etape 1**). La protéine APP n'ayant pas été clivée par l' α -sécrétase est internalisée au sein d'endosomes (**Etapes 2 et 3**). Une β -sécrétase clive APP dans l'endosome pour générer CTF β , qui est ensuite clivé par la γ -sécrétase pour libérer A β et CTF γ (**Etape 4**). Dans les neurones, une part importante du peptide A β produit est dégradé par des enzymes au sein de l'endosome (**Etape 5**). Les peptides A β non dégradés sont transportés au lysosome pour dégradation (**Etape 6**). S'ils ne sont pas transportés au lysosome, les peptides A β n'ayant pas été dégradés au sein de l'endosome peuvent être **recyclés** à la surface cellulaire, soit en passant par l'appareil de Golgi (**Etapes 7 et 8**), soit directement de l'endosome à la surface cellulaire (**Etape 9**). Les peptides A β peuvent être libérés de ces vésicules de recyclage et ainsi être dégradés dans le cytosol par le **protéasome** (**Etape 10**) ou à la **surface cellulaire** par des enzymes spécifiques (**Etape 11**). Les peptides A β extracellulaires ayant échappé aux mécanismes de dégradation peuvent être drainés dans le sang, la lymphe et le liquide cérébro-spinal (LCS, **Etape 12**). Les peptides A β restants **s'accumulent** pour former des dépôts amyloïdes (**Etape 13**).

b. Les acteurs de la voie amyloïdogène

Les β -sécrétases

Il y a une quinzaine d'années, l'enzyme **BACE1** (Beta-site APP Cleaving Enzyme 1) a été identifiée par divers groupes de recherche comme étant la **β -sécrétase majeure dans la pathogénie de la MA** (Vassar et al., 1999). Cette enzyme est normalement impliquée dans le processus de myélinisation (Willem et al., 2006), fonction corroborée par une augmentation de son expression suite à un traumatisme crânien (Loane et al., 2009). Son rôle majeur dans

le développement de la maladie a été démontré grâce à des modèles murins pour lesquels son expression avait été abolie (souris knockout pour BACE1). Cette inhibition avait alors conduit à une absence de production de peptides A β , de sAPP β , et de C99 dans l'encéphale de ces souris (Luo et al., 2001). Lorsque ces dernières ont été croisées avec des modèles murins de dépôts amyloïdes, il en a résulté une diminution de production des peptides A β dans le tissu nerveux et une amélioration de la fonction cognitive (Ohno et al., 2007). Chez les patients atteints de MA à un stade avancé, la quantité de BACE1 active dans l'encéphale (Fukumoto et al., 2002 ; Holsinger et al., 2002 ; Yang et al., 2003 ; Ahmed et al., 2010) et la concentration de cette enzyme dans le liquide cérébro-spinal (LCS) sont élevées (Holsinger et al., 2006). Une quantité accrue de BACE1 dans le LCS d'individus souffrant de MCI (*Mild Cognitive Impairment*), syndrome pouvant évoluer vers une MA, a également été observée (Zetterberg et al., 2008).

BACE2 est un homologue de BACE1 qui peut également exercer une activité β -sécrétase (Holler et al., 2012). BACE1 et BACE2 rentrent en **compétition** pour agir sur leur substrat, et ces deux enzymes peuvent **cliver APP au site β** (Hussain et al., 2000). Bien que BACE2 soit présente dans la plupart des tissus, son expression reste modérée dans l'encéphale (Bennett et al., 2000). Son activité est augmentée chez les patients atteints de MA, mais n'est pas corrélée à la concentration cérébrale en peptides A β (Fukumoto et al., 2002 ; Ahmed et al., 2010 ; Holler et al., 2012), contrairement à BACE1. **Le rôle de cette enzyme semble donc mineur dans le développement de la maladie.**

Le complexe Gamma-sécrétase

La γ -sécrétase joue un rôle clé dans la pathogenèse de la MA par la production de peptides A β à partir de C99 (Figure 2). Cette protéase est capable de cliver les domaines transmembranaires des protéines intégrales de membrane. Elle correspond en fait à un complexe composé de **4 protéines** : la **préséniline (PSEN)**, la **nicastrine**, la protéine **Aph-1** (anterior pharynx defective-1) et la protéine **Pen-2** (presenilin enhancer-2) (Edbauer et al., 2003 ; Takasugi et al., 2003).

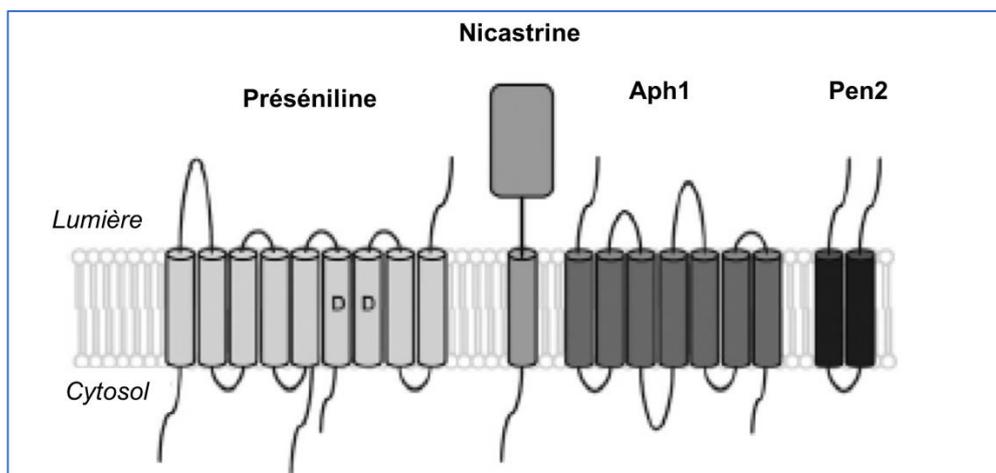


Figure 4 : Les composantes du complexe γ -sécrétase. D'après (Wolfe, 2008).

De ces quatre composantes, **PSEN** est la plus remarquable car cette aspartyl-protéase est la **sous-unité catalytique du complexe** (De Strooper et al., 1998 ; Wolfe et al., 1999). L'impact des mutations affectant l'activité protéolytique de PSEN sur la production de peptides A β montre d'ailleurs l'importance de cette sous-unité dans la pathogenèse de la MA (Campion et al., 1995 ; Scheuner et al., 1996). La préséniline-1 (**PSEN1**) est une protéine transmembranaire d'environ 50 kDa. Son homologue, **PSEN2**, est plus court de 4 acides aminés. Pour que le complexe γ -sécrétase soit actif, il faut que PSEN soit clivée en deux fragments d'environ 30 et 20 kDa car l'endoprotéolyse de PSEN lui permet d'acquies sa conformation active (Walter et al., 1996 ; Kovacs et al., 1996 ; De Strooper et al., 1998).

Seule une petite portion de PSEN active rentre en fait dans la constitution du complexe γ -sécrétase et il est supposé que **cette protéase pourrait jouer d'autres rôles au sein de la cellule que ceux associés à ce complexe**. Ainsi, il a été démontré que PSEN pouvait fonctionner comme un canal Ca²⁺ et pouvait être impliquée dans l'homéostasie calcique neuronale et la signalisation cellulaire médiée par le calcium (Tu et al., 2006).

1.2. Mécanismes d'élimination du peptide A β

Les scientifiques se sont longtemps focalisés sur l'étude de la voie amyloïdogène afin de développer un médicament pour traiter la MA ; ils supposaient en effet que le blocage de l'activité des enzymes impliquées dans cette voie réduirait la production du peptide A β et donc la toxicité cellulaire liée à ce dernier. Cependant, un nouveau concept a récemment émergé : ce serait une **déficience des mécanismes d'élimination du peptide A β** , plutôt qu'une production accrue d'A β , qui serait l'événement clé responsable de l'accumulation du peptide (Weller et al., 2000). Si l'on considère les taux de production et de clairance d'A β chez un adulte sain, mesurés dans le LCS (Bateman et al., 2006), il semble en effet improbable que ce peptide puisse s'accumuler dans l'encéphale ; mais une faible diminution des mécanismes d'élimination du peptide serait suffisante pour entraîner son accumulation, que ce soit au sein du parenchyme nerveux ou dans la paroi des vaisseaux sanguins. Ce dernier lieu de dépôt du peptide A β provoque le développement d'une angiopathie amyloïde cérébrale (AAC), présente chez environ 90% des patients atteints de MA (Love, 2004).

L'élimination cérébrale d'A β implique différents mécanismes, faisant intervenir ou non des protéases. Ces mécanismes peuvent donc être classés en voies enzymatiques et voies non-enzymatiques.

a. Les voies enzymatiques d'élimination du peptide A β

En plus des **deux voies principales du maintien de l'homéostasie cellulaire** que sont le système **ubiquitine-protéasome** et la voie **lysosomale**, le peptide A β peut être dégradé par diverses protéases.

Le système ubiquitine-protéasome

Le **protéasome** est un **complexe multienzymatique composé de plusieurs sous-unités, utilisant les homopolymères d'ubiquitine** pour marquer les protéines destinées à la

dégradation (Rock et al., 1994). La forme la plus courante est le **protéasome 26S** (S étant le coefficient de sédimentation) contenant un cœur catalytique 20S encadré par deux sous-unités régulatrices 19S. Le cœur est creux et fournit une entrée aux protéines devant être dégradées. Une protéine cible doit être marquée d'au moins 4 molécules d'ubiquitine avant de pouvoir être reconnue et subir la protéolyse. **Il semblerait que le peptide A β puisse être dégradé par le protéasome, bien que le mécanisme mis en jeu ne soit pas encore clairement établi.** Lopez Salon et al. ont montré qu'une inhibition du protéasome 26S par la lactacystine, résultait en une diminution de 40% et 50% de la dégradation d'A β 42 radiomarké dans les astrocytes et les neurones respectivement (Lopez Salon et al., 2003). En accord avec ces résultats, il a été démontré que le protéasome 20S peut dégrader A β 40 comme A β 42 (Tseng et al., 2008, p. 200). Ces résultats sont corroborés *in vitro* sur lignées cellulaires et *in vivo* avec des souris transgéniques 3xTg-AD (souris prédisposées au développement de lésions caractéristiques de la MA) : l'administration sur ces deux modèles d'étude d'un inhibiteur du protéasome conduit à une augmentation des niveaux intracellulaires de peptides A β (Tseng et al., 2008, p. 200). L'inhibition du protéasome peut également augmenter la concentration intracellulaire de peptides A β de manière indirecte en favorisant l'activité γ -sécrétase et le clivage d'APP par cette enzyme (Flood et al., 2005).

La fonction du protéasome diminuant avec l'âge (Breusing, Grune, 2008), un dysfonctionnement de ce complexe enzymatique pourrait jouer un rôle dans l'accumulation de peptides A β chez les patients souffrant de la MA. Il est d'ailleurs reconnu que le protéasome est dysfonctionnel dans de nombreuses maladies neurodégénératives dont la MA, ce qui se traduit par l'accumulation de protéines polyubiquitinées (McNaught et al., 2001). **La mise en évidence d'ubiquitine par immunohistochimie permet en effet le marquage des dégénérescences neurofibrillaires, neurites dystrophiques, plaques séniles, lysosomes, endosomes, et d'une variété de corps d'inclusions** (Perry et al., 2012 ; Ihara et al., 2012).

Le système lysosomal et rôle de l'ApoE dans la dégradation d'A β

Il semblerait que la **production du peptide A β ait lieu majoritairement au sein des endosomes** après endocytose de la protéine APP membranaire via la γ -sécrétase et BACE1. Les peptides A β formés sont ensuite majoritairement détruits dans l'endosome par des protéines dont le rôle dans cette dégradation sont encore peu connues. Le rôle de l'**enzyme de conversion de l'endothéline** (ECE pour *endothelin-converting enzyme*) a néanmoins clairement été établi (Eckman et al., 2001 ; Eckman, Eckman, 2005). La **cathépsine B** pourrait également jouer un rôle dans la dégradation endosomale du peptide A β (Sun et al., 2008).

Les peptides A β qui viennent d'être formés et qui échappent à la dégradation au sein de l'endosome, seraient **transportés aux lysosomes** pour y être dégradés.

Les **lysosomes**, organelles contenant des **protéases acides** (cathépsines B, H, L, et D) et **hydrolases acides** (phosphatases, nucléases, protéases, et glycosidases), permettent la **dégradation des protéines extracellulaires, membranaires et cytosoliques** après fusion avec des endosomes.

Le vieillissement, parce qu'il s'accompagne de modifications de la voie endosomale-lysosomale, favoriserait le développement de dépôts amyloïdes par une modification du métabolisme d'APP (Cataldo et al., 1997). De plus, un mauvais fonctionnement de la protéolyse lysosomale favoriserait également la formation de dépôts, et conduirait à l'accumulation d'endosomes et de vacuoles autophagiques observée dans l'encéphale de patients atteints de la MA et de souris transgéniques pour l'APP (Nakanishi et al., 1997 ; Boland et al., 2008).

La **lipoprotéine ApoE**, transporteur chargé de l'homéostasie du cholestérol et des triglycérides cérébraux (Mahley, 1988), jouerait un rôle dans la dégradation **lysosomale** d'A β . Un allèle codant une isoforme particulière **d'ApoE, l'ApoE4**, a été reconnu comme **facteur de risque majeur dans le développement de la forme sporadique de la MA**, avec toutefois une faible pénétrance (Corder et al., 1993 ; Nalbantoglu et al., 1994). Il existe en effet trois isoformes majeures d'ApoE: **ApoE2, ApoE3 et ApoE4**, qui sont codées respectivement par les allèles **$\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$ du gène ApoE** (Zannis et al., 1982 ; Mahley, 1988). L'allèle ApoE- $\epsilon 3$ est présent chez 50 à 90% des individus (Weisgraber et al., 1981). Environ 20–25% de la population porte au moins une copie ApoE- $\epsilon 4$, ce qui multiplie par 4 le risque de développement de la MA (comparaison faite avec les individus ayant le génotype ApoE- $\epsilon 3$ /ApoE- $\epsilon 3$) ; 2% de la population portent les deux allèles $\epsilon 4$, avec un risque alors multiplié par 12. La présence de l'allèle $\epsilon 2$ d'ApoE fournit une protection relative contre le risque de développement de la MA lié à la présence de l'allèle $\epsilon 4$ (Roses, 1994).

Il existe différents mécanismes par lesquels ApoE4 conduit au développement de la MA, nous parlerons ici de celui lié à la clairance lysosomale. Pour comprendre le rôle d'ApoE dans la pathogenèse de la MA, il faut tout d'abord savoir qu'ApoE peut lier A β et APP (Golabek et al., 1996 ; Hass et al., 1998), et **entraîner leur internalisation au sein de la cellule par la liaison d'ApoE à ses récepteurs membranaires**, dont le principal est LRP-1 (*low-density lipoprotein receptor-related protein-1*). Une fois le complexe ApoE-A β internalisé, **ApoE favoriserait le transport d'A β aux lysosomes** et donc sa **dégradation**. Le transport intracellulaire d'A β aux lysosomes est alors rapide, **favorisé par une diminution de la concentration cellulaire de cholestérol induite par ApoE** (Lee et al., 2012).

Il a été démontré qu'ApoE3 promouvait de manière plus efficace le transport aux lysosomes que ne le fait ApoE4 (Lee et al., 2012). **Ce dernier serait donc associé à une diminution de l'efficacité de la clairance lysosomale d'A β .**

Parmi les autres mécanismes pathogéniques **d'ApoE4** figurent l'incapacité à maintenir l'homéostasie cérébrale du cholestérol (Leduc et al., 2010), la promotion directe de la formation de plaques amyloïdes (Irizarry et al., 2000) et l'incorporation de fragments au sein des plaques amyloïdes (Sheng et al., 1996).

De plus, ApoE4 serait plus encline au clivage que ne le sont les autres isoformes. Le fragment C-terminal d'ApoE4, qui est produit lors de la protéolyse, est **neurotoxique** (Harris

et al., 2003), **active la phosphorylation de la protéine tau et modifie la fonction mitochondriale**. L'augmentation de l'expression d'ApoE par les neurones en réponse aux facteurs de stress conduit à une augmentation de la quantité de fragments neurotoxiques issus d'ApoE4 chez les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ d'ApoE, créant ainsi un **cercle vicieux pouvant conduire aux processus neurodégénératifs**.

Autres enzymes dégradant le peptide A β

Au cours de la dernière décennie, plusieurs protéases capables de dégrader le peptide A β ont été identifiées. Ces enzymes appartiennent à divers groupes et peuvent être des :

- **métalloendopeptidases** contenant un atome de zinc dans leur site actif : néprylisine 1 (NEP-1) et 2 (NEP-2), enzyme de conversion de l'endothéline (ECE) -1 et -2, enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE pour *Angiotensin Converting Enzyme*) ;
- **métalloendopeptidases** thiol-dépendantes : enzyme de dégradation de l'insuline (IDE pour Insulin-Degrading-Enzyme) ;
- **protéases à sérine** : plasmine, protéine MBP (Myelin Basic Protein) ;
- **protéases à cystéine** : cathépsine B, D et S ;
- **métalloprotéinase matricielles** : MMP (Matrix MetalloProteinase) -9 et -2.

La plupart de ces enzymes ont une activité **endopeptidase** qui hydrolyse un acide aminé **au sein du peptide A β** alors que d'autres (exemple : MMP-9) ont une activité carboxypeptidase qui permet **le clivage du peptide A β en enlevant un acide aminé à la fois**, en commençant par l'extrémité qui possède un groupement carboxyl libre. Ces enzymes conduisent à la production de **résidus** de petite taille, moins neurotoxiques et plus faciles à éliminer. **Il se peut cependant que certains produits de clivage de ces enzymes tels que A β 25-35 et A β 22-35 possèdent une toxicité et une propriété d'agrégation similaires à celles de l'A β 1-40 ou A β 1-42.**

b. Les voies non-enzymatiques de clairance du peptide A β

Drainage du peptide A β via la circulation du liquide interstitiel

Le peptide A β ne s'accumule pas seulement dans les plaques amyloïdes mais également **au sein de la paroi des vaisseaux cérébraux** (capillaires et artères) de patients atteints de la MA, ce qui caractérise **l'angiopathie amyloïde cérébrale (ACC)**. Pour certains scientifiques, la localisation du peptide A β au sein de la paroi vasculaire serait le reflet de l'incapacité du cerveau à éliminer le peptide par la voie de drainage du liquide interstitiel à travers les espaces périvasculaires de Virchow-Robin (Figure 5) (Weller et al., 2000).

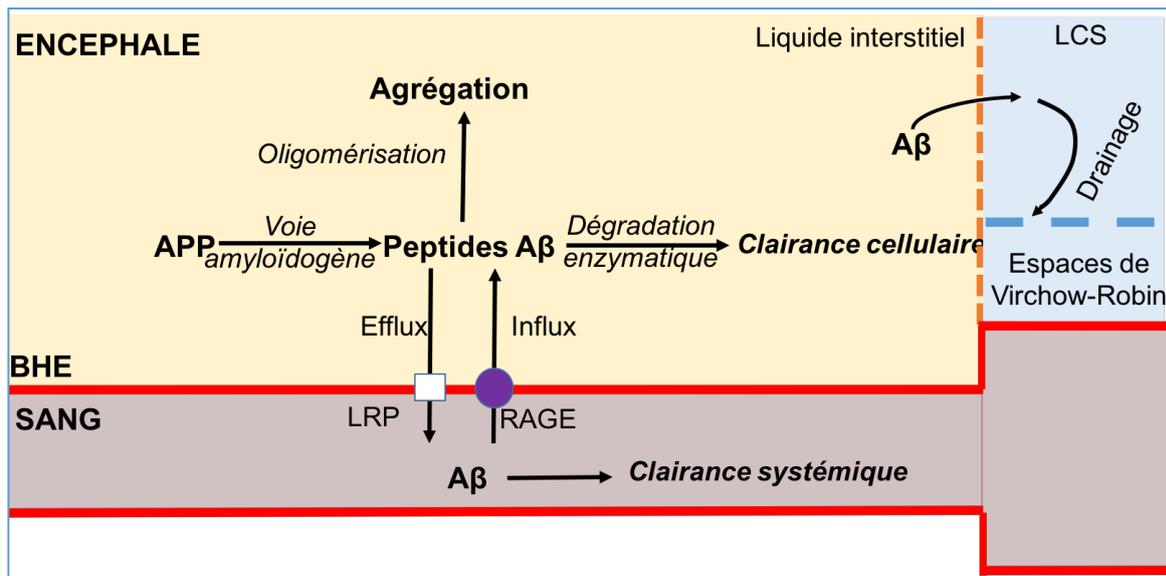


Figure 5 : Représentation schématique montrant le tissu nerveux, le compartiment sanguin et les voies de clairance du peptide A β . D'après (Yoon, Jo, 2012).

Le peptide A β est excrété dans le sang via la protéine LRP puis éliminée via la clairance systémique. Elle peut être réabsorbée du sang par la protéine RAGE. A β passe dans le LCS via un drainage du liquide interstitiel pour passer ensuite dans l'espace de Virchow-Robin.

BHE : Barrière hémato-encéphalique. LCS : Liquide cérébro-spinal. LRP: Low-density lipoprotein receptor-related protein, RAGE: Receptor for advanced glycation end product.

Phagocytose du peptide A β par les cellules microgliales

Les cellules microgliales sont les phagocytes mononucléés résidents du système nerveux central. Elles sont retrouvées au sein des plaques amyloïdes, que ce soit dans le cerveau de patients humains atteints de la MA ou dans le cerveau de modèles murins de MA. Bien que le rôle précis de la **microglie** dans la MA ne soit pas encore clairement établi, **elle joue un rôle important dans la clairance du peptide A β par sa capacité de prise en charge et de dégradation de formes solubles et fibrillaires d'A β** (Rogers et al., 2002). Les cellules microgliales sont activées par A β et éliminent le peptide par le processus de **phagocytose**. Il existe en fait deux types de cellules microgliales associées aux plaques amyloïdes : les résidentes et les nouvellement différenciées à partir de la moelle osseuse. Ces dernières sont capables de retarder ou d'arrêter la progression de la MA pour des modèles murins (Naert, Rivest, 2011), grâce à des **propriétés phagocytaires plus efficaces que leurs homologues** résidentes et grâce à la sécrétion de facteurs de croissance (Simard et al., 2006). En accord avec ces résultats, il a été démontré que transplanter des cellules microgliales dérivées de la moelle osseuse dans un modèle murin de MA réduisait l'accumulation d'A β , et conduisait ainsi à une diminution des dysfonctionnements synaptiques et à l'amélioration des fonctions cognitives (Kim et al., 2012)

Transport du peptide A β à travers la barrière hémato-encéphalique

La recherche s'est pendant longtemps focalisée sur les composants neuronaux pour comprendre la physiopathologie des maladies neurodégénératives telles que la MA. Cependant, plusieurs études ont montré l'impact d'un **mauvais fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique (BHE)** sur l'accumulation de matériel neurotoxique. Un composant essentiel de la BHE, **l'astrocyte**, a été étudié du fait de son rôle dans le maintien de la plaque amyloïde et dans la clairance du peptide A β (Figure 5). Les astrocytes humains en culture peuvent en effet lier A β et l'internaliser (Nielsen et al., 2009), grâce à des récepteurs « éboueurs » aussi appelés scavengers tels que LRP1, SCARB1 (scavenger receptor class B member 1) et MARCO (macrophage receptor with collagenous structure). La protéine prion cellulaire participerait elle-aussi à la transcytose d'A β à travers la BHE (Pflanzner et al., 2012). Parmi ces récepteurs scavengers, LRP1 a été le plus étudié. Ce récepteur est initialement connu pour son rôle dans le transport et le métabolisme du cholestérol (cf. partie I.1.B.a). Par la suite, il s'est avéré que **LRP1 est un récepteur scavenger multifonctionnel** qui peut lier plus de 40 ligands de structure différente et a une **fonction essentielle dans la transcytose de ces ligands à travers la BHE**. L'expression de LRP1 par les astrocytes semble réguler la quantité d'A β dans le cerveau par un processus **d'endocytose** (Shibata et al., 2000). Ce récepteur, également présent dans l'endothélium des capillaires cérébraux, joue donc un **rôle dans la clairance systémique du peptide** (Deane et al., 2004). Le taux d'élimination d'A β par LRP1 à travers la BHE dépend du peptide : **A β 40 est plus rapidement éliminé qu'A β 42**, ce qui suggère un mécanisme spécifique.

D'autre part, la forme soluble de LRP1 (sLRP1) peut se lier à l'A β plasmatique empêchant ainsi sa réabsorption et son accès au cerveau (Sagare et al., 2007).

Une diminution du fonctionnement de LRP1 et sLRP1 pourrait donc jouer un rôle dans le développement de la MA (Jaeger et al., 2009).

En conclusion, il existe différents mécanismes d'élimination du peptide A β dont le dysfonctionnement, qu'il soit lié à l'âge ou dépendant de prédispositions génétiques, conduit à l'accumulation du peptide au sein du parenchyme nerveux et dans la paroi vasculaire. Ce peptide prend alors une conformation en feuillets β et rentre alors dans un processus de polymérisation, détaillé dans la section qui suit.

1.3. Polymérisation du peptide A β

Dans des conditions physiologiques, **plus de 90% du peptide A β produit est la forme A β 40 et moins de 5% la forme plus longue A β 42** (Sun et al., 2015). Le peptide A β 42, de nature hydrophobe, et est plus sensible à **l'agrégation** (Haass, Selkoe, 2007). Il représente la **forme majoritaire** dans les **plaques amyloïdes parenchymateuses**, alors que les dépôts vasculaires sont essentiellement composés d'A β 40 (Gravina et al., 1995). L'équilibre des différentes espèces d'A β joue un rôle important dans le processus d'agrégation : **l'augmentation du**

rapport A β 42/A β 40 est considéré comme un facteur pouvant conduire au développement de la MA.

Les deux types de **peptides (A β 40 et A β 42) peuvent exister aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur des neurones et créer différents types de structures oligomères : protofibrilles, fibrilles ou plaques selon le degré croissant d'oligomérisation. Ainsi, plusieurs peptides A β liés entre eux par des liaisons hydrogène (**oligomères**) conduisent à la formation de **protofibrilles** (de 25 à 30 Å de diamètre) qui, lorsqu'elles s'associent, forment les **fibrilles** (60-80 Å) dont l'agrégation génère les **plaques amyloïdes** (Sandberg et al., 2010).**

Les formes **monomériques** d'A β 40 ou A β 42 ont dans un premier temps une structure **désordonnée** (pas de structure en feuillets β). Bien que l'ensemble du mécanisme responsable de la formation des agrégats amyloïdes fibrillaires ne soit pas entièrement élucidé, l'événement initiateur est le **mauvais repliement** du peptide, qui conduit à la formation de structures enclines à l'agrégation.

Les études cinétiques suggèrent que les formes oligomériques ont un comportement de type prion, c'est-à-dire agissent qu'elles transmettent leur comportement aux autres protéines et provoquent leur mauvais repliement (Soto et al., 2006). Au début du processus, les interactions entre formes monomériques sont peu favorables et déterminent ainsi une phase lente (**appelée phase de latence**) au cours de laquelle se forment les **oligomères** qui fournissent alors un noyau ordonné, point de départ de l'ajout de polymères supplémentaires. Ces noyaux servent de support pour la réaction (cf. Figure 6).

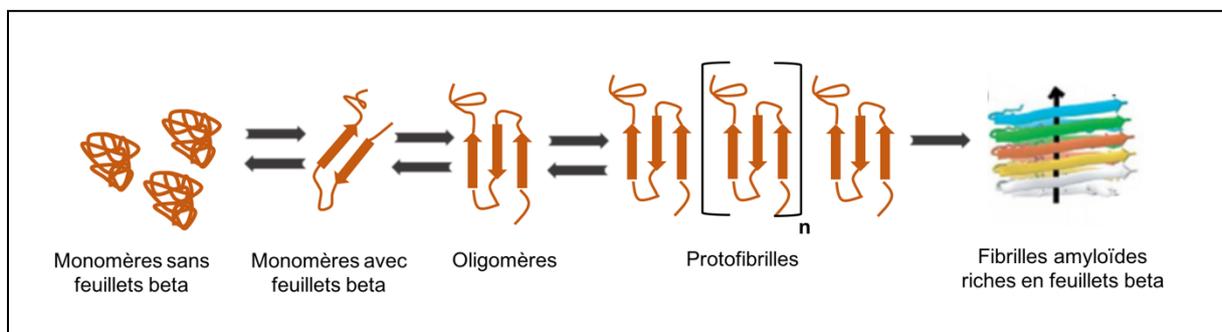


Figure 6 : Processus de polymérisation du peptide A β depuis la forme monomérique désordonnée aux fibrilles amyloïdes riches en feuillets β .

Les fibrilles amyloïdes présentent une **structure en feuillets β -croisés** pour laquelle les brins β sont perpendiculaires à leur axe longitudinal (Sunde, Blake, 1997). Cette structure caractéristique permet à des colorants spécifiques tels que la **Thioflavine S** et le **Rouge Congo**, de se lier à la fibrille amyloïde. Ces deux colorations sont réalisées sur lames histologiques afin de rechercher la présence de plaques amyloïdes. Deux types de plaques sont alors distinguées selon leur positivité aux colorations : les plaques **diffuses** d'une part (négatives) et les **plaques à noyau dense** encore appelées **core-dense** en anglais (positives, i.e. fluorescentes vertes au microscope à fluorescence en ce qui concerne la Thioflavine S, rouges avec biréfringence vert-jaune en lumière polarisée en ce qui concerne le Rouge Congo). Ainsi, les plaques diffuses

correspondent à des **dépôts amorphes sans structure fibrillaire** et ne sont donc pas amyloïdes au sens strict du terme ; ces plaques sont également appelées « dépôts pré-amyloïdes ». Les plaques à noyau dense sont quant à elles **fibrillaires**, généralement bien délimitées et entourées de neurites dystrophiques et cellules gliales réactionnelles.

Ainsi, les peptides A β 40 et A β 42 produits par les neurones s'agrègent pour former différents types de dépôts dans le parenchyme nerveux. Selon l'hypothèse de la cascade amyloïde, explicitée ci-après, ces dépôts seraient responsables de l'ensemble du tableau lésionnel de la MA.

2. Tauopathie

La deuxième caractéristique histologique de la MA, après les dépôts de plaques amyloïdes, est la présence de lésions intra-neurales neurofibrillaires composées de **protéine tau** (Forman et al., 2004).

2.1. Présentation de la protéine tau

La protéine tau, présente principalement au sein des neurones, appartient à la famille des **protéines associées aux microtubules ou MAP** pour Microtubule Associated Proteins (Tucker, 1990). Dans le cerveau adulte, il existe **6 isoformes** de la protéine tau qui dérivent de **l'épissage alternatif d'un seul gène** (Andreadis et al., 1992). Ces isoformes jouent un rôle majeur dans l'assemblage des microtubules et la stabilisation du maillage microtubulaire neuronal (Lee et al., 1989).

La caractéristique de la protéine tau est de posséder un **domaine de liaison au microtubule**, composé de **3 ou 4 répétitions** de 18 acides aminés selon les isoformes, sur sa moitié carboxy terminale (C-terminal) (cf. Figure 7).

Ce **domaine de liaison**, qui permet l'ancrage de tau au microtubule, est impliqué dans la polymérisation et la stabilisation de ces éléments du cytosquelette (Goedert et al., 1989). L'extrémité N-terminale de tau consiste en une série d'acides aminés fortement acides suivie d'une région basique riche en proline connue sous le nom de **domaine de projection**. Celui-ci interagit avec les éléments du cytosquelette et de la membrane plasmique (Brandt et al., 1995).

La phosphorylation de la protéine tau est régulée au cours du développement, du stage fœtal à l'âge adulte (Butler, Shelanski, 1986). Dans le cerveau immature, la protéine tau est phosphorylée sur 6 à 8 sites présents sur les isoformes les plus courtes ; alors que dans le cerveau adulte, les 6 isoformes présentent 2 à 3 sites de phosphorylation (Ksiezak-Reding et al., 1992).

La capacité de la protéine tau à se lier au microtubule peut être régulée par la modulation de la phosphorylation serine/threonine (cf. Figure 7). Les acides aminés du domaine de liaison au microtubule peuvent être hyperphosphorylés par GSK-3 β (*Glycogen*

Synthase Kinase 3), CDK5 (*Cyclin-Dependent Kinase*) et sa sous-unité activatrice p25 ou par MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*). D'autres modifications post-transcriptionnelles telles que la glycosylation, impactent l'équilibre entre protéines tau libres et protéines tau liées aux microtubules.

2.2. Protéine tau hyperphosphorylée, filaments hélicoïdaux appariés et dégénérescence neurofibrillaire

L'**hyperphosphorylation de tau réduit son affinité pour les microtubules** (Mazanetz, Fischer, 2007). Lors de conditions pathologiques, une augmentation anormale des niveaux cytosoliques de protéines tau hyperphosphorylées est observée (Kuret et al., 2005). Les protéines tau hyperphosphorylées, détachées des microtubules, s'agrègent alors pour former des **filaments hélicoïdaux appariés** et des **filaments droits** qui correspondent aux **enchevêtrements neurofibrillaires** (Figure 8). Ces derniers sont également désignés par le terme **dégénérescence neurofibrillaire (DNF)** (Köpke et al., 1993).

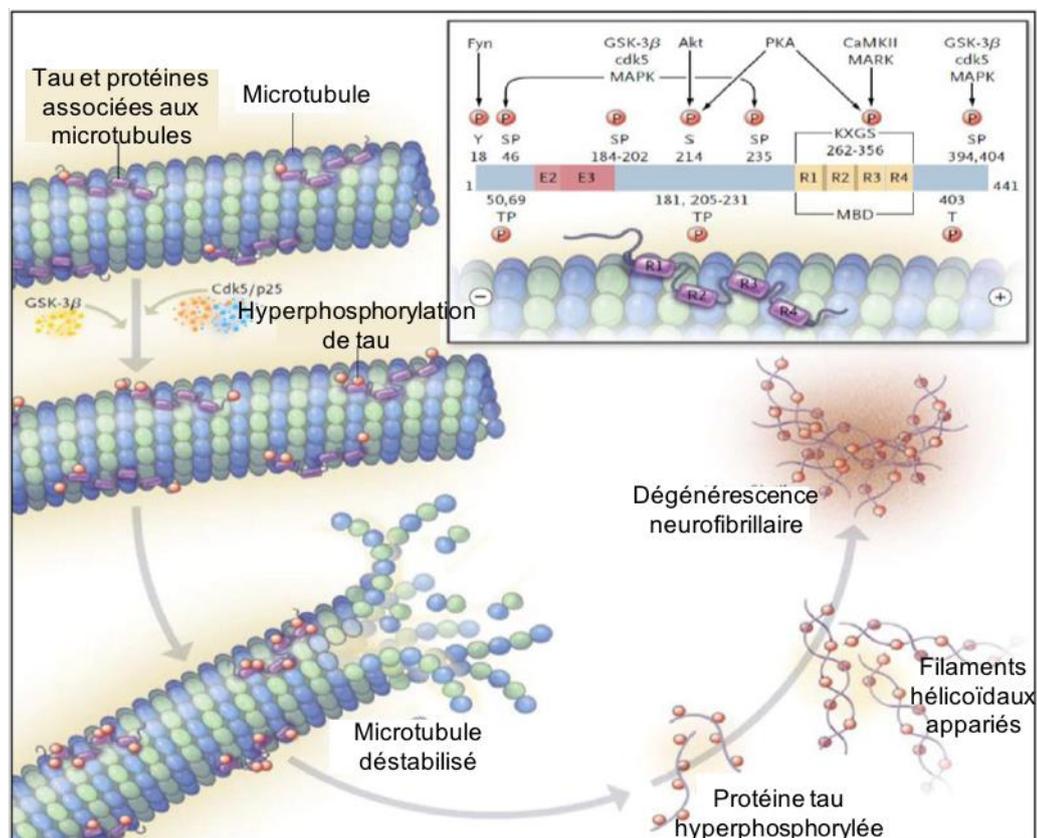


Figure 7 : Dégénérescence neurofibrillaire D'après (Querfurth, LaFerla, 2010).

La protéine tau et les différents sites de phosphorylation de son domaine de liaison au microtubule sont présentés dans l'encadré. L'hyperphosphorylation de tau par GSK-3β (*Glycogen Synthase Kinase 3*) ou CDK5 (*Cyclin-Dependent Kinase*) conduit à une déstabilisation des microtubules suivie d'un détachement de tau et de l'auto-agrégation de la protéine hyperphosphorylée en filaments hélicoïdaux appariés.

a. Causes de la modification du cytosquelette normal

La **toxicité du peptide A β** , le **stress oxydatif** ou **l'inflammation**, contribueraient à détacher tau des microtubules (King et al., 2006a). Le stress oxydatif provoquerait des modifications délétères de la protéine tau responsables de son mauvais repliement, de son hyperphosphorylation et de son agrégation. Le stress et une hypersécrétion de glucocorticoïdes influenceraient également la phosphorylation de tau (Sotiropoulos et al., 2011). En plus de la phosphorylation, différentes modifications post-transcriptionnelles de tau telles que l'acétylation, la glycosylation, la glycation, le clivage, la nitration, la polyamination, l'ubiquitination, l'oxydation et l'agrégation peuvent réguler sa fonction (Martin et al., 2011). De toutes ces modifications, **l'acétylation** semble la plus importante : elle **empêche la dégradation de tau phosphorylée et module les activités des kinases**, jouant ainsi un rôle central dans la tauopathie (Min et al., 2010).

b. Conséquences de la modification du cytosquelette neuronal

Le dysfonctionnement de la protéine tau entraîne une perturbation des fonctions structurales et régulatrices du cytosquelette et provoque une modification de la morphologie du neurone, des perturbations du transport axonal et donc de la fonction synaptique. Ces modifications pathologiques conduisent à terme à la **neurodégénérescence** (Roy et al., 2005). D'autre part, les agrégats de protéines tau hyperphosphorylées pourraient une toxicité **directe** sur le neurone. Pendant longtemps, les DNF ont été considérés comme responsables des effets toxiques associés à la protéine tau dans la MA, mais des études récentes suggèrent que ce ne serait pas le cas. En utilisant une souche de souris exprimant de manière répressible un variant humain de tau, Santacruz et al. ont montré que l'arrêt de l'expression de tau était associée à l'arrêt de la perte neuronale et à l'amélioration de la mémoire des animaux, alors même que les NFT continuaient à s'accumuler (Santacruz et al., 2005).

Chez la souris, une corrélation existe entre des déficits moteurs et la diminution de la quantité d'agrégats solubles de tau hyperphosphorylée (Le Corre et al., 2006), suggérant que **les filaments hélicoïdaux appariés ou d'autres formes solubles de masse faible seraient neurotoxiques**.

c. Evolution morphologique des modifications du cytosquelette neuronal

Plusieurs types morphologiquement distincts de modifications cytosquelettiques ont été décrits pour la MA, ils correspondent à des étapes différentes d'évolution de la pathologie (Tableau 1). Au début du processus dégénératif, il y a une **accumulation de protéines tau hyperphosphorylées** dans le **compartiment somato-dendritique** sans formation de filaments hélicoïdaux appariés. De tels neurones sont positifs en immunohistochimie aux anticorps marquant les épitopes phosphorylés de la protéine tau. Ce stade est désigné sous le nom de « **pré-DNF** ».

Au stage suivant, apparaissent **les fibres tortueuses (FT)** qui correspondent à **l'accumulation de filaments hélicoïdaux appariés et de filaments droits** au sein des **dendrites**

distales et des segments distaux des axones. En immunohistochimie, ces FT sont positives au marquage anti-tau et anti-ubiquitine.

Dans les stades les plus avancés, la **DNF** est observée sous forme de **faisceaux remplissant le corps cellulaire neuronal et les segments proximaux de l'axone.** Les corps neuronaux atteints de DNF sont associés à des **plaques amyloïdes** et à des dendrites distales remplies de filaments dégénérés appelés alors **neurites dystrophiques**.

Après la mort cellulaire, les DNFs dans le cortex cérébral persiste dans le neuropile sous la forme de **DNF « fantômes »**.

	Pré-DNF	DNF intra-neuronal	DNF extraneuronal ou « fantôme »
Matériel accumulé	Protéines tau hyperphosphorylées sans agrégats filamenteux	Protéines tau hyperphosphorylées et ubiquitine sous forme d'agrégats filamenteux (i.e. filaments pairs hélicoïdaux et filaments droits)	Protéines tau hyperphosphorylées et ubiquitine sous forme d'agrégats filamenteux (i.e. filaments pairs hélicoïdaux et filaments droits)
Localisation du matériel accumulé	Compartiment somato-dendritique du neurone	Fibres tortueuses : Dendrites distales et segments distaux de l'axone Neurites dystrophiques : Dendrites distales et segments distaux de l'axone, autour des plaques séniles DNF : corps cellulaire neuronal et segment proximal de l'axone	Dans le neuropile
Colorations argentiques	Négatif	Positif	Positif
Thioflavine S	Négatif	Positif	Positif

Tableau 1 : Evolution morphologique des modifications du cytosquelette neuronal lors de tauopathie et colorations permettant de les mettre en évidence.

2.3. Propagation de la pathologie tau

Les neurones de la couche II du cortex entorhinal sont les premiers touchés par les DNF. Les lésions s'étendent par la suite au cortex limbique puis aux aires d'association (cf. partie : Evolution topographique des lésions tau). Cependant, le mécanisme responsable de la propagation de la pathologie tau n'est pas encore totalement élucidé.

a. Propagation tau trans-synaptique

L'étude de la propagation de la pathologie tau chez des souris transgéniques montre que la **propagation s'effectue de neurone à neurone en suivant les connections synaptiques** notamment du cortex entorhinal vers le gyrus denté puis vers les domaines de la corne d'Ammon (CA) de l'hippocampe et le cortex cingulaire (de Calignon et al., 2012 ; Liu et al., 2012 ; Ahmed et al., 2014).

D'autres études ont réalisé des injections intracérébrales de fibrilles préformées à partir de protéine tau 4R chez des souris transgéniques surexprimant une protéine tau humaine mutée P301S. A chaque fois, les souris ont présenté des inclusions de type DNF avec accumulation de protéine tau anormale autour du site d'injection qui **s'est propagée aux régions connectées** (Iba et al., 2013) provoquant une perte neuronale dans la région hippocampale CA1 (Peeraer et al., 2015).

b. Propagation tau de type prion

Plusieurs études sur des souris transgéniques supposent que le peptide tau possède des **propriétés identiques à celles de la protéine prion de la même façon que les formes amyloïdes oligomériques** (Figure 8).

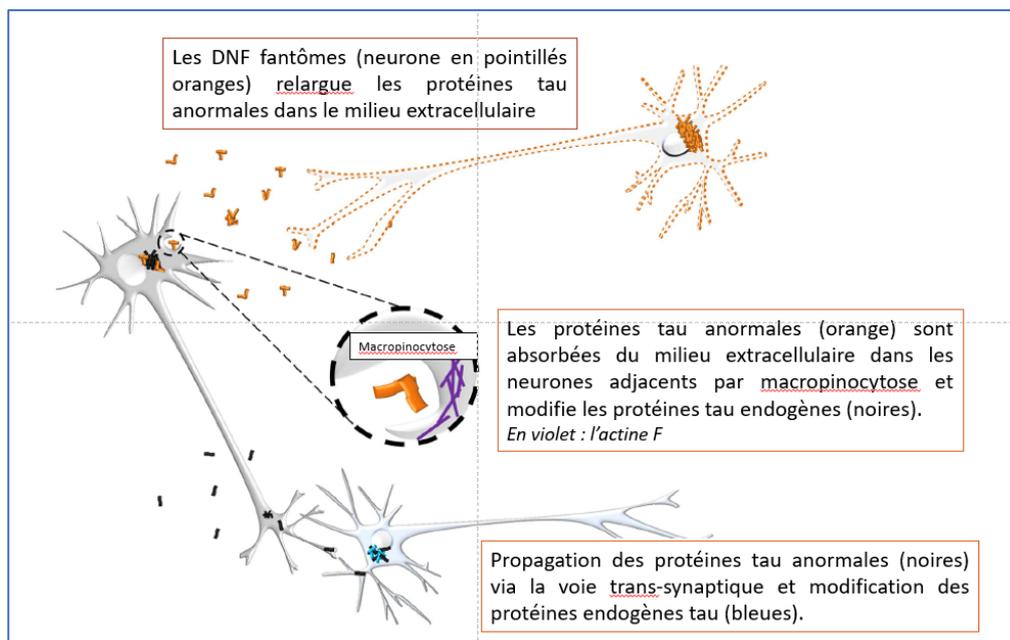


Figure 8 : Schéma explicatif de la propagation de la pathologie tau de neurones à neurones (Lewis, Dickson, 2016).

L'agrégation de la protéine tau forme des DNF et des fibrilles intra neuronales qui finissent par mourir. Les agrégats de protéine tau (grains oranges) sont alors relargués des DNF dans le milieu extracellulaire (formant des DNF fantômes = neurone orange) formant une source extracellulaire de protéine tau. Tau peut ensuite être absorbé par les cellules via macropinocytose dans les neurones adjacents (actine F en violet) et modifier les protéines tau endogènes (noires). Les protéines tau endogènes modifiées peuvent ensuite se propager par voie trans-synaptique ou par diffusion locale et modifier les protéines tau endogènes d'autres cellules naïves (grains bleus).

En effet, l'inoculation de protéine tau humaine anormale (provenant d'extraits de cerveau de souris transgéniques exprimant une protéine tau mutée P301S ou provenant d'extrait de cerveau humain présentant une tauopathie) chez des souris transgéniques qui expriment une protéine tau humaine non mutée provoque l'accumulation de filaments de protéine tau non mutée au site d'injection. Cette accumulation de protéine tau se propage

ensuite aux sites anatomiquement connectés (Figure 9). Il faut noter que les souris transgéniques qui surexpriment la protéine tau humaine non mutée ne présente ni filaments tau ni dégénérescence neurofibrillaire (Clavaguera et al., 2009, 2013).

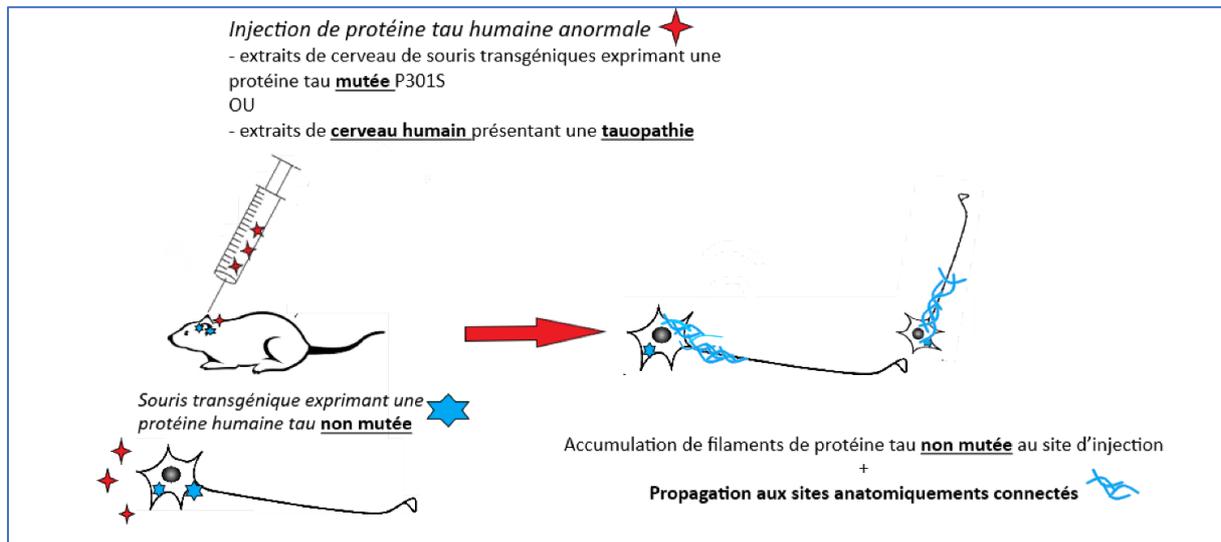


Figure 9 : Schéma expliquant la mise en évidence d'une propagation trans-synaptique et de type prion chez la souris d'après les expériences de Clavaguera et al.

L'injection de protéine tau humaine anormale chez des souris qui expriment une protéine tau non mutée provoque l'accumulation sous forme filaments de protéine tau non mutée.

Enfin, en culture, les agrégats extracellulaires de protéines tau peuvent entrer dans les cellules par endocytose et entraîner le mauvais repliement et l'agrégation des protéines tau intracellulaires (Guo et al., 2006).

3. Protéine tau et peptide A β

Chez les patients atteints de MA, la **colocalisation du peptide A β et de la protéine tau hyperphosphorylée a été mise en évidence** (Fein et al., 2008). Selon l'hypothèse de la cascade amyloïde, la pathologie tau serait secondaire au dépôt du peptide A β . Il a été démontré que **le peptide A β peut se lier à la protéine tau et former ainsi un complexe stable** (Guo et al., 2006) **qui stimule la phosphorylation de tau**. Ainsi, la présence de peptide A β **facilite** l'hyperphosphorylation de tau.

En outre, **A β régule de manière positive la transcription d'une kinase** dont l'expression conduit à la **phosphorylation de tau** (Kimura et al., 2007). L'induction de la pathologie tau par A β est corroborée par l'étude de Bolmont et al. pour laquelle l'injection d'homogénats de cerveaux de souris transgéniques surexprimant APP, dans le cerveau de souris transgéniques surexprimant tau induit la formation de DNF (Bolmont et al., 2007). La **pathologie tau est bien plus sévère chez les souris surexprimant à la fois APP et tau** comparée aux souris ne surexprimant que tau, alors que la pathologie amyloïde est similaire chez les doubles transgènes comparée aux souris qui ne surexpriment qu'APP.

Une étude sur des cellules non neuronales (cellules de rein) exprimant une protéine tau exogène et sur des cellules neuronales de rat exprimant la protéine tau endogène a permis de montrer que, les microtubules sont très sensibles aux formes A β pré-fibrillaires solubles lorsque la protéine tau est exprimée. Les microtubules sont sensibles pour des concentrations plus fortes d'A β 40 qu'A β 42 pré-fibrillaire (King et al., 2006b). Les microtubules ne sont pas sensibles à la forme fibrillaire amyloïde et ne sont pas sensibles aux formes amyloïdes pré-fibrillaires lorsque les cellules n'expriment pas tau.

Ainsi, l'exposition des cellules exprimant la protéine tau à des concentrations submicromolaires d'**A β 42 pré-fibrillaire entraîne une désorganisation massive et rapide des microtubules**. A β 40 pré-fibrillaire aurait le même effet mais les concentrations toxiques sont plus élevées. Les **formes fibrillaires ne semblent pas présenter cet effet sur les microtubules**. La région activée répondant à l'action d'A β 42 pré-fibrillaire est une région localisée en N terminal et qui ne se fixe pas aux microtubules et ne participe pas à l'assemblage des filaments (King et al., 2006b).

Il semblerait que la présence de tau soit nécessaire pour que les formes oligomères d'A β puissent exercer leur effet cellulaire toxique (Nussbaum et al., 2012). Ainsi, le peptide A β pourrait induire la pathologie tau qui est elle-même nécessaire à la toxicité du peptide A β . Les mécanismes exacts d'interaction entre A β et tau nécessitent toutefois d'être clairement établis et l'hypothèse de la cascade amyloïde ne fait pas l'unanimité.

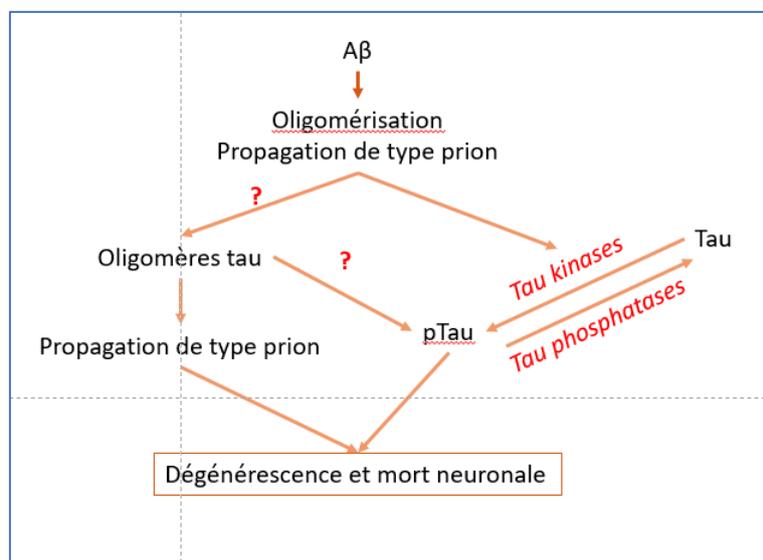


Figure 10 : Hypothèse revisitée de la cascade amyloïde actuelle d'après (Nussbaum et al., 2013)

Les peptides amyloïdes peuvent former des oligomères toxiques capables de se propager selon un mécanisme de type prion. Les oligomères A β peuvent activer des tau kinases qui catalysent ensuite la phosphorylation pathologique de tau. Les oligomères A β pourraient également induire l'oligomérisation de tau selon un mécanisme de type prion. Les oligomères tau s'auto-propagent selon un mécanisme prion et provoquent avec les protéines tau hyperphosphorylées une dégénérescence et une mort des neurones impliqués dans la mémoire et la cognition. Les relations entre la phosphorylation pathologique et l'oligomérisation de tau ne sont pas encore élucidées.

4. Bilan sur l'étiopathogénèse de la MA et comparaison avec les données bibliographiques relatives au SDCC

4.1. Données bibliographiques concernant l'étiopathogénèse supposée de la MA

a. Hypothèse de la cascade amyloïde

Dans la version initiale de l'hypothèse de la cascade amyloïde en 1992, Hardy et Higgins formulaient le postulat selon lequel « la protéine β -amyloïde ($A\beta$)... est l'agent responsable la pathologie de la MA; les DNF, la perte cellulaire, les lésions vasculaires et la démence apparaissent par la suite comme résultats directs de ce dépôt » (Hardy, Higgins, 1992). Selon cette hypothèse, l'accumulation de plaques amyloïdes dans différentes régions du cerveau déclenche une cascade d'évènements délétères qui conduit *in fine* à la neurodégénérescence (Figure 11).

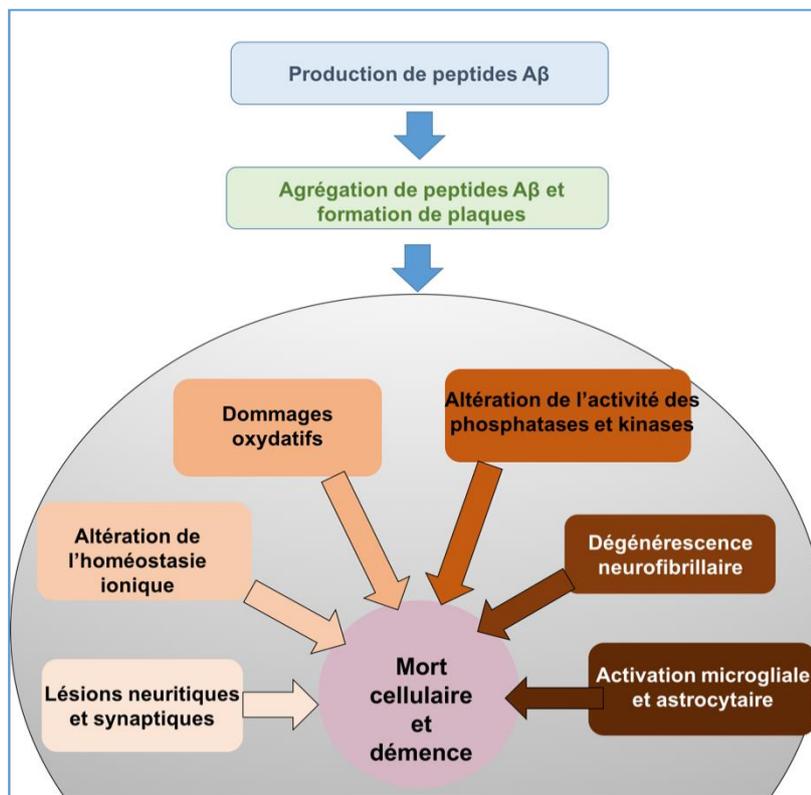


Figure 11 : Progression des évènements conduisant à la mort neuronale et à la démence selon l'hypothèse de la cascade amyloïde. D'après (Awasthi et al., 2016).

Bien que l'hypothèse de la cascade amyloïde ait été quelque peu modifiée, il n'en demeure pas moins que le dépôt de peptides $A\beta$ joue un rôle essentiel dans le développement de la MA.

Arguments génétiques en faveur de la cascade amyloïde

Les meilleures preuves de validité de l'hypothèse de la cascade amyloïde sont fournies par la génétique. Des mutations génétiques impliquant des protéines de la voie de formation d'A β provoquent des **formes familiales de la maladie d'Alzheimer**. En effet, le précurseur APP a été découvert et étudié par la suite par Goldgaber et Kang en 1987 (Goldgaber et al., 1987 ; Kang et al., 1987). Son gène a été localisé sur le chromosome 21, expliquant l'accumulation de peptide A β retrouvé dans la trisomie 21. Les mutations de *PSEN2*, localisé sur le chromosome 1 (Levy-Lahad et al., 1995) et de *PSEN1*, localisé sur le chromosome 14 (Sherrington et al., 1995 ; Mullan et al., 1995) sont aussi impliquées dans les formes familiales. **Ces mutations entraînent l'accélération du dépôt de peptides A β et de la formation de plaques amyloïdes, et conduisent au développement d'une démence précoce, d'une angiopathie amyloïde cérébrale ou des deux.** En accord avec l'hypothèse de la cascade amyloïde, les patients atteints d'une forme familiale de MA développent d'abord des plaques amyloïdes fibrillaires puis des DNF associés à la perte neuronale, et présentent enfin les signes cliniques de démence. Ainsi, il est assez simple d'argumenter que l'hypothèse de la cascade amyloïde, ou une variante de cette hypothèse, est généralement vraie pour les formes familiales de la MA. En ce qui concerne la forme sporadique de la MA, bien que la génétique soit plus complexe, le facteur de risque génétique majeur est identifié et il s'agit de **l'allèle $\epsilon 4$ d'ApoE**. Le rôle d'ApoE dans l'élimination d'A β a déjà été évoqué ainsi que l'impact d'ApoE4 sur le dépôt de plaques amyloïdes. Ainsi, le facteur de risque génétique majeur de la forme sporadique de MA exacerbe l'agrégation du peptide A β et est un argument supplémentaire corroborant l'hypothèse de la cascade amyloïde.

Une hypothèse de la cascade amyloïde revue pour considérer l'importance des formes oligomériques dans la pathogenèse

Dans la première version de l'hypothèse de la cascade amyloïde, les espèces pathologiques majeures responsables du dysfonctionnement synaptique et neuronal étaient considérés comme étant les formes les plus complexes de polymérisation du peptide A β telles que les plaques amyloïdes et les fibrilles. Dans ce contexte, il n'était pas possible d'expliquer les discordances anatomiques et temporelles qui existent entre plaques amyloïdes, pathologie tau, et neurodégénérescence (partie Lésions microscopiques). Il s'est en fait avéré que les plaques fibrillaires n'étaient pas les seules structures à pouvoir médier la pathogenèse de la MA, les formes oligomériques solubles d'A β peuvent également le faire.

Les oligomères A β sont fortement toxiques et affectent la structure et la plasticité synaptique, alors que les plaques amyloïdes ou les fibrilles induisent une prolifération et une activation des cellules gliales dont la sécrétion de facteurs cytotoxiques induit indirectement des lésions neuronales (Lacor et al., 2004, 2007 ; Lambert et al., 1998 ; Walsh et al., 2002). La perte des synapses est un événement clé conduisant aux troubles cognitifs de la MA. La perte des terminaisons synaptiques est en effet mieux corrélée au déclin cognitif que ne l'est la quantité de plaques amyloïdes ou la perte neuronale (Terry et al., 1991). La perte de terminaisons synaptiques a été confirmée chez les patients atteints de MA par la réalisation

de marquages immunohistochimiques de la synaptophysine (Masliah et al., 2001, 1994). Les formes oligomériques solubles d'A β 42, étant donné leur impact délétère sur les synapses, sont mieux corrélées au dysfonctionnement cognitif que ne le sont les plaques amyloïdes (McLean et al., 1999). Ces formes ne sont pas forcément associées spatialement aux plaques amyloïdes, ce qui pourrait expliquer les différences anatomiques entre pathologies amyloïde et tau. Les oligomères sont formés de manière préférentielle à l'intérieur de la cellule, dans les processus neuronaux et les synapses, et peu dans l'espace extracellulaire (Walsh et al., 2000 ; Takahashi et al., 2004).

Le peptide A β intracellulaire pourrait donc être impliqué dans la pathogenèse de la MA, mais le rôle de celui-ci demeure une source de controverses.

Rôle des peptides A β intracellulaires dans la cascade pathogène

Il y a déjà une vingtaine d'années, plusieurs articles ont montré que l'accumulation d'A β dans l'espace extracellulaire était précédée d'une accumulation intraneuronale (C L Masters et al., 1985 ; Grundke-Iqbal et al., 1989). Plus récemment, il a été suggéré que l'accumulation intraneuronale d'A β 42 observée dans les régions cérébrales touchées de manière caractéristique lors de MA, précède le dépôt amyloïde extracellulaire et la formation de NFT (Gouras et al., 2000). Suite à cet article, de nombreuses études ont démontré la présence intraneuronale d'A β chez des patients atteints de la MA (Mochizuki et al., 2000 ; D'Andrea et al., 2001 ; Fernández-Vizarra et al., 2004) et du syndrome de Down (Gyure et al., 2001 ; Mori et al., 2002).

Mais la présence intraneuronale d'A β a-t-elle un impact sur le développement des lésions de la MA ? L'étude de Wegiel *et al.* suggère que la présence intracellulaire d'A β serait le reflet d'un métabolisme neuronal normal plutôt que celui d'un événement pathologique. En effet, ces auteurs ont mis en évidence la présence intraneuronale d'A β par marquage immunohistochimique chez des patients atteints du syndrome de Down comme chez des sujets sains et ce, tout au long de la vie (Wegiel et al., 2007). Pourtant, différentes études soulignent l'importance de l'accumulation intraneuronale d'A β dans le développement de la MA. Les formes solubles intracellulaires dérivées du peptide sont en effet associées *in vivo* à des modifications morphologiques et structurales de la synapse et à la mort neuronale (Takahashi et al., 2002 ; Umeda et al., 2011). **Il a de plus été démontré que les modifications morphologiques de la protéine tau sont spatialement associées à l'accumulation intraneuronale d'A β au sein des synapses ; une observation majeure compte tenu de l'importance de la perte synaptique dans le développement des troubles cognitifs** (Takahashi et al., 2010).

Il semblerait au final que les peptides A β intra- et extra-cellulaires coopèrent dans la pathogenèse de la MA. Il a été démontré notamment que l'internalisation d'A β 42 extracellulaire par les neurones s'accompagnait d'une production intracellulaire marquée de nouveaux peptides A β (Bahr et al., 1998). **Il est alors possible de supposer que ces peptides intracellulaires nouvellement synthétisés pourront s'accumuler puis être relargués dans le**

milieu extracellulaire lors de la dégénérescence neuronale qu'ils induisent, stimulant à leur tour la production intracellulaire d'A β dans les neurones adjacents.

b. Pathologie amyloïde et pathologie tau : événements en cascade ou événements indépendants ?

La cascade amyloïde suppose donc que la pathologie amyloïde précède la pathologie tau. Cependant, une proposition faite par Jack et son équipe (Jack et al., 2013) est de considérer les deux types de pathologie comme indépendantes initialement étant donné que l'une peut se développer avant l'autre sans qu'un ordre soit prédéfini. **Cependant, la présence de la pathologie amyloïde accélère considérablement l'extension de la pathologie tau.** En effet, l'évolution des pathologies chez des croisements de souris exprimant APP ou tau a été analysée : les souris APP/tau et APP ne montrent pas de différence d'évolution au niveau de la pathologie amyloïde alors que les souris APP/tau montrent des vitesses de propagation de la pathologie tau bien supérieures à celles des souris exprimant uniquement tau dans le système limbique (Lewis et al., 2001 ; Ribé et al., 2005). De plus, l'injection d'A β 42 fibrillaire dans le cerveau de souris P301L (exprimant la protéine tau anormale) entraîne 5 fois plus de formation de DNF que chez les souris sans injection (Götz et al., 2001). La même constatation est présente sur des croisements de souris exprimant A β et tau dans le cortex entorhinal : **les dépôts amyloïdes dans le cortex augmentent fortement la vitesse de propagation de la pathologie tau et augmente par conséquent l'atteinte neuronale** (Pooler et al., 2015).

En conclusion, l'étiopathogénèse de la MA n'est pas encore éclaircie à ce jour et la littérature actuelle ne permet pas avec certitude de trancher si la pathologie primaire est amyloïde ou tau. En revanche, il est certain que **ces deux pathologies sont nécessaires pour développer une MA et qu'elles facilitent leur extension l'une l'autre.**

Schéma bilan sur l'étiopathogénèse supposée de la MA

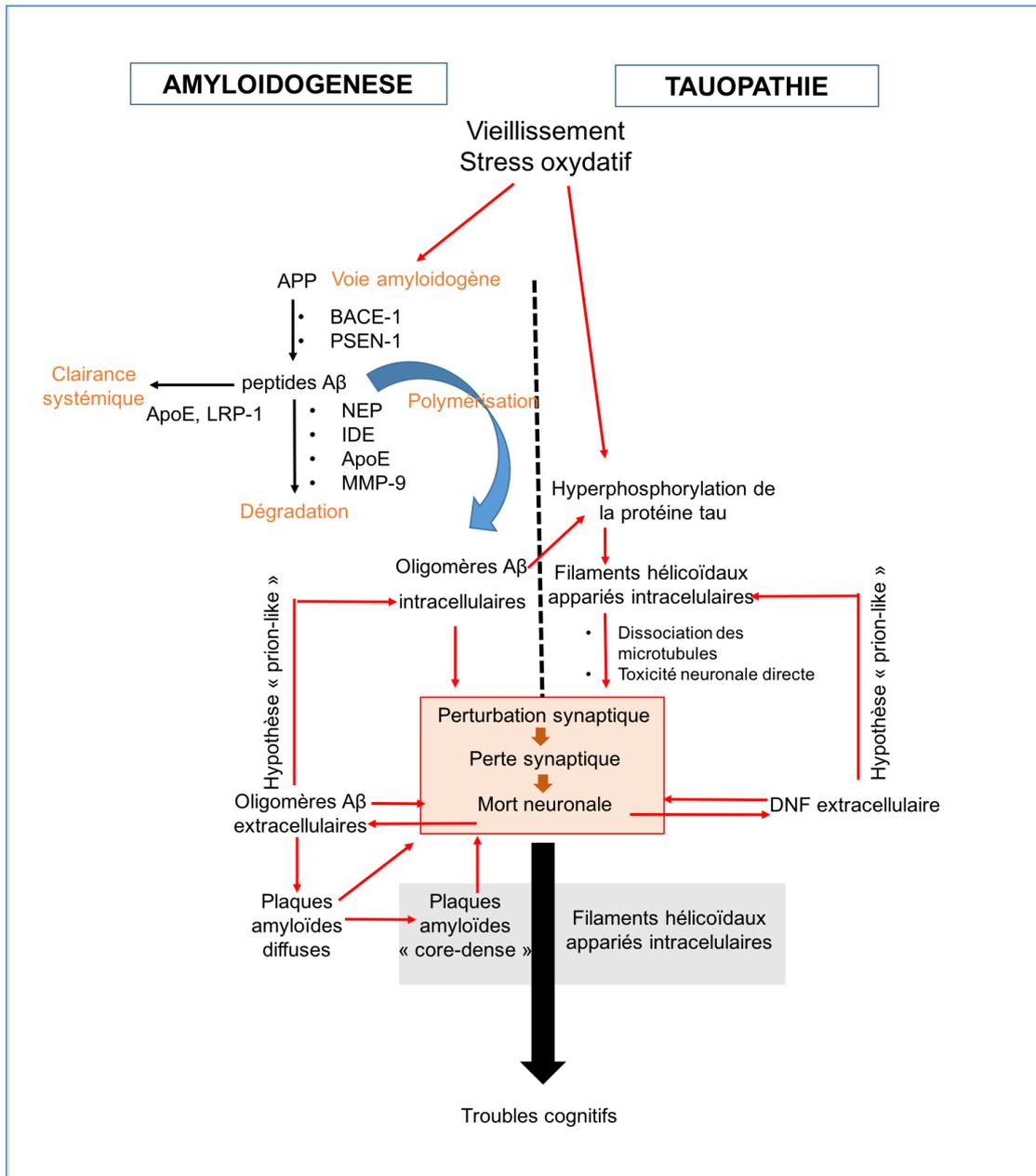


Figure 12 : Schéma récapitulatif sur l'étiopathogénèse supposée de la MA.

La perturbation synaptique est l'événement central corrélant le mieux avec les troubles cognitifs (encadré orange). L'amyloïdogénèse et la pathologie tau conduisent à la formation de plaques amyloïdes et DNFs respectivement, les deux caractéristiques de la MA, colocalisés au sein des plaques séniles (encadré gris). Le vieillissement et le stress oxydatif associé favoriserait à la fois l'amyloïdogénèse et la pathologie tau.

A partir de ce schéma bilan, il est possible de déduire que les facteurs de risque de développement de la MA sont ceux qui conduiront à une production accrue de peptides A β (i.e. augmentation de la voie catabolique amyloïdogène et/ou diminution de l'efficacité des mécanismes de clairance), à une polymérisation accrue des peptides A β en oligomères toxiques puis plaques amyloïdes et à une hyperphosphorylation anormale de la protéine tau.

Les facteurs de risque peuvent agir à ces différents niveaux.

Le facteur de risque le plus important de la MA est l'âge. Comme évoqué dans la partie amyloïdogénèse de ce manuscrit, le vieillissement s'accompagnerait d'une endocytose préférentielle de la protéine APP (et donc d'un catabolisme amyloïdogène préférentiel de la protéine APP) et d'une expression accrue de l'enzyme BACE-1. D'autre part, l'efficacité des mécanismes de dégradation du peptide A β pourrait diminuer avec l'âge. Enfin, le vieillissement s'accompagne généralement d'une accumulation de molécules oxydées. Or, différentes études ont démontré l'implication de radicaux oxygénés dans la modulation des niveaux de peptides A β et la formation d'oligomères. Par exemple, les radicaux hydroxyl réagissant avec les peptides A β peuvent conduire à la formation de ponts entre les molécules A β qui favorisent l'oligomérisation et l'agrégation protéique. Le stress oxydatif provoquerait également des modifications délétères de la protéine tau (*via* la formation de ponts disulphides ou par la nitration de la tyrosine) responsables de son mauvais repliement, de son hyperphosphorylation et de son agrégation.

La génétique joue elle aussi un rôle très important dans le développement de la MA. Il existe deux formes de la MA : une forme familiale (4–8% de tous les cas de MA) et une forme sporadique (>90% des cas de MA) (Ling et al., 2003). Les formes familiales de MA peuvent être causées par la présence de mutations du gène *APP* (Goate et al., 1991), des gènes *PSEN1* et *PSEN2* (Campion et al., 1995 ; Cruts et al., 1995) ou la présence de l'allèle $\epsilon 4$ du gène *APOE* (Strittmatter et al., 1993). La présence de cet allèle est le seul facteur de risque génétique reconnu pour la forme sporadique de la MA.

D'autres facteurs de risque incluent l'existence de maladies vasculaires, le taux de cholestérol, le niveau d'éducation, des antécédents de traumatisme crânien et le style de vie (activité physique, consommation d'alcool...).

4.2. Comparaison avec les données bibliographiques concernant l'étiopathogénèse du SDCC

Il semblerait que le processus pathologique conduisant au dépôt de plaques amyloïdes chez le chien puisse être similaire à celui se déroulant chez l'Homme. Le peptide A β 42 du chien est **biochimiquement identique à celui de l'Homme, il existe 98% d'homologie entre l'APP canine et l'APP humaine, et entre 92 et 100% d'homologie en ce qui concerne les enzymes impliquées dans les voies cataboliques de l'APP** (Johnstone et al., 1991).

Plusieurs études ont évalué la **corrélation entre accumulation de peptides A β dans le cortex cérébral de chiens et apparition de signes cliniques**. Cummings et *al.* ont ainsi montré que la fonction cognitive chez certains chiens est **davantage reliée à la quantité de dépôts amyloïdes dans le cerveau qu'à l'âge**. Le SDCC n'est donc pas un vieillissement physiologique mais est relié à l'accumulation de peptide A β dans le parenchyme cérébral (Brian J. Cummings et al., 1996). D'autres auteurs ont également montré un lien entre la topographie de la charge amyloïde cérébrale et l'altération clinique de certaines fonctions cognitives spécifiques

notamment pour le cortex frontal, entorhinal et l'hippocampe (Head et al., 1998, 2000 ; Tapp, 2004).

Pop et *al.* ont récemment démontré un niveau d'expression et d'activité de BACE1 accru chez les Beagles âgés atteints de SDCC par rapport à celui retrouvé chez des Beagles d'âge équivalent ne présentant pas de dépôts amyloïdes (Pop et al., 2012). En revanche, aucune différence d'expression des enzymes impliquées dans la clairance du peptide A β n'a été trouvée entre ces deux groupes de Beagles âgés.

De manière comparable à la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer chez l'Homme, la prévalence du SDCC augmente avec l'âge et touche de 14 à 60% des chiens de plus de 8 ans (Neilson et al., 2001 ; Osella et al., 2007 ; Azkona et al., 2009 ; Salvin et al., 2010). Une **forme familiale** de développement de plaques amyloïdes a été suggérée chez le Beagle par Russell et *al.* en 1992, mais aucune étude n'a été réalisée afin de mettre en évidence la mutation d'un gène spécifiquement impliqué dans la pathogenèse (Russell et al., 1992) (Russell et al., 1992). En plus des facteurs de risque d'ordre génétique (supposés mais non étudiés chez le Chien), une publication suggère qu'un stress systémique prolongé, tel que celui induit par la présence de tumeurs malignes, pourrait être un facteur prédisposant au développement de plaques séniles chez le chien (Yoshino et al., 1996).

Bilan :

Le SDCC présente des similarités avec la MA permettant de considérer le SDCC comme possible modèle d'étude canin de la MA :

- **Homologie de la protéine amyloïde et homologie des enzymes de l'amyloïdogénèse : : presque 100% de similarité**
- **Corrélation clinico- pathologique : relation entre l'accumulation de peptide A β et les signes cliniques**
- **Prévalence augmentée avec l'âge**

Ces arguments permettent de justifier une étude bibliographique comparative des lésions observées chez le chien atteint de SDCC et l'Homme atteint de MA afin de justifier l'utilisation du chien comme modèle d'étude canin de la MA.

II. Etude bibliographique comparative des lésions macroscopiques et microscopiques de la maladie d'Alzheimer et du syndrome de dysfonctionnement cognitif canin

Le diagnostic de certitude de la MA est réalisé après autopsie et analyse histopathologique du cerveau. De même, le chien atteint de SDCC a fait l'objet d'études nécropsiques et histologiques. Dans cette partie, les lésions à l'échelle macroscopique seront décrites dans un premier temps avant de se focaliser sur l'échelle microscopique.

Les lésions de la MA seront décrites en premier, puis celles observées lors de SDCC leur seront comparées.

1. Lésions macroscopiques

1.1. Lésions macroscopiques de la MA

Lors de l'autopsie, les patients atteints de MA ne montrent généralement **pas de modification macroscopique majeure** du cerveau permettant d'établir un diagnostic définitif. En effet, les lésions sont non spécifiques et présentes lors de vieillissement normal. Le cerveau d'individus âgés ou atteints de MA est plus léger, présente une épaisseur corticale plus faible et une dilatation des ventricules latéraux par rapport à celui d'individus adultes sains. Il est donc difficile, à partir de ces observations, de différencier des modifications liées à la MA de celles liées au vieillissement normal; bien que pour les patients atteints de MA, la sévérité de ces modifications soit plus importante par rapport à des individus de même âge sans troubles cognitifs (Perl, 2010).

La MA présente toutefois des modifications structurales différentes de l'évolution physiologique (Salat et al., 1999). En effet, bien qu'une atrophie cérébrale soit rapportée chez l'Homme avec l'âge, cette perte de matière touche surtout la substance blanche, alors que dans la MA, ce sont majoritairement les structures **corticales** qui diminuent de volume notamment dans le **lobe temporal médial** (hippocampe, cortex entorhinal) (Double et al., 1996 ; Ohnishi et al., 2001 ; Perl, 2010) et le lobe **frontal** (Salat et al., 1999). La sévérité de l'atrophie est corrélée à la rapidité de l'évolution clinique (Double et al., 1996). Lors de MA, l'atrophie touche également d'autres structures temporales telles que l'amygdale (Duyckaerts et al., 2008).

D'autre part, la **présence de pétéchie ou de microhémorragies**, notamment dans les lobes occipital et pariétal postérieur, doit faire suspecter une angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) (A. Serrano-Pozo et al., 2011). Des illustrations des structures citées sont présentes en annexe (Figure 51, Figure 52 et Figure 53).

1.2. Lésions macroscopiques du SDCC

Comme chez l'Homme, le chien âgé présente des changements macroscopiques légers. En effet, une atrophie corticale se met en place avec l'âge associée à un élargissement des ventricules chez les animaux de plus de 13 ans (Su et al., 1998 ; Schmidt et al., 2015). L'élargissement des ventricules est présent chez près de 60% des chiens âgés (Borràs et al., 1999) pour lesquels les gyri sont de plus en plus profonds et les sulci de plus en plus larges. De plus, une sclérose des vaisseaux méningés est présente sur les animaux de plus de 11 ans pouvant conduire à des microhémorragies et des infarcti (Borràs et al., 1999 ; Schmidt et al., 2015).

Le chien atteint de SDCC ne montre pas d'anomalie majeure macroscopique. Les gyri temporal et pariétal sont d'épaisseur normale.

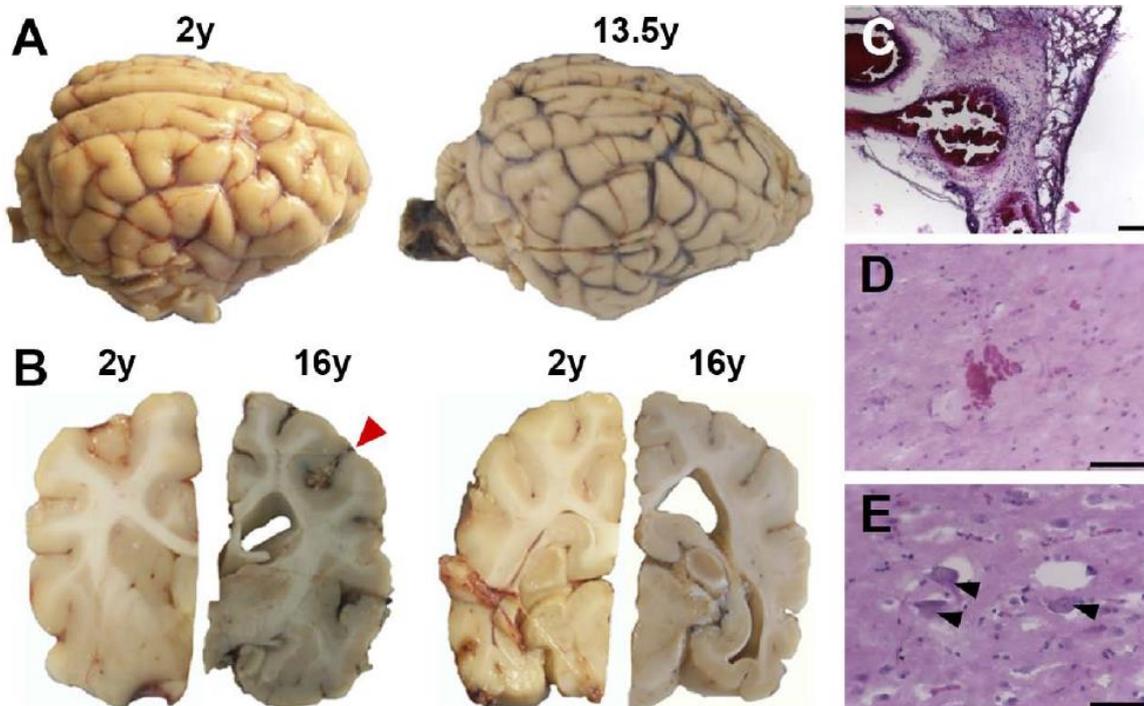


Figure 13 : Changements macroscopiques et microscopiques liées à l'âge chez le chien d'après (Schmidt et al., 2015).

Cerveau d'un chien de deux ans (à gauche) comparé à un chien de 13.5 ans (à droite). Vue globale (A) et coupe frontale (B). A noter la diminution de la taille des gyri et l'élargissement des sulcus, des ventricules latéraux et la sclérose des vaisseaux méningés (tête de flèche rouge). C : fibrose leptoméningée chez un chien de 13 ans. D : microhémorragies corticales chez un chien de 14 ans, observées également chez 4 autres animaux. E : dépôts intraneuronaux lipofusciniques dans la couche corticale V. Echelles : C : 100 μ m, D = E = 50 μ m.

1.3. Discussion

Il est difficile de savoir si les changements macroscopiques observés chez le Chien sont liés à une pathologie similaire à la MA ou au vieillissement physiologique car il n'y a pas pour le moment d'études comparant des chiens atteints de SDCC avec des chiens du même âge

sans troubles cognitifs. Une étude de Rofina et *al.* rapporte cependant que l'atrophie cérébrale dans les cas de SDCC est davantage corrélée au score de démence qu'à l'âge, ce qui pourrait être un argument pour considérer que le SDCC n'est pas lié à un vieillissement physiologique (Rofina et al., 2006).

2. Lésions microscopiques

Comme vu précédemment, la MA est caractérisée au niveau histopathologique par deux types de lésions pathognomoniques : l'accumulation de dépôts amyloïdes d'une part et de protéine tau d'autre part. Ces dépôts ont des aspects histologiques variables décrits dans le paragraphe suivant.

Il est cependant important de noter que ces lésions peuvent exister, bien que dans une moindre mesure chez des individus âgés ne présentant aucun trouble cognitif. **Le diagnostic est parfois particulièrement difficile à établir chez les individus atteints les plus âgés** (Perl, 2010 ; Haroutunian et al., 2008).

2.1. Colorations histologiques et immunohistochimiques

Il existe de nombreuses colorations utilisées en histopathologie pour le diagnostic de la MA. Les techniques **argentiques** sont les premières à avoir été utilisées pour mettre en évidence les lésions de la maladie. L'argent ionique dissout dans une solution précipite sur les tissus sous forme d'argent métallique au niveau des structures fibrillaires physiologiques (comme les axones) ou pathologiques (comme les DNF). Les colorations ont ensuite été modifiées pour essayer d'être de plus en plus spécifiques et sensibles. En outre, comme il l'a été indiqué dans la partie concernant la polymérisation du peptide A β , la **Thioflavine S** et le **Rouge Congo** sont deux colorations qui permettent de mettre en évidence les structures riches en **feuillet β** . Les plaques diffuses, pour lesquelles la substance amyloïde n'est pas encore sous forme fibrillaire, sont négatives pour ces deux colorations. Le Tableau 2 récapitule l'ensemble de ces outils histologiques, en précisant pour chacun les structures tissulaires qui peuvent être mises en évidence.

	Plaque dense	Plaque diffuse	Dépôts vasculaires	DNF
<i>Thioflavine S</i>	+	-	+	+
<i>Rouge Congo</i>	+	-	+	+
Colorations argentiques				
<i>Gallyas modifié</i>	+	-	-	++
<i>Campbell-Switzer</i>	++	++	+	++
<i>Bodian modifié</i>	++	-	+/-	++
<i>Bielschowski modifié</i>	++	+/-	+/-	++

Tableau 2 : Différences de marquage des dépôts amyloïdes et des DNF selon les colorations. D'après (Uchihara, 2007) et (Czasch et al., 2006)

En plus de ces techniques argentiques, les nouvelles colorations par immunohistochimie permettent, via un anticorps dirigé spécifiquement contre un antigène donné (une portion du peptide A β ou de la protéine tau par exemple) (cf. Tableau 3) qui récapitule les anticorps et leurs épitopes classiquement utilisés), **de révéler la localisation de ces protéines et permettent aussi de les quantifier selon l'intensité de marquage.**

Anticorps utilisés en IHC pour détecter la pathologie amyloïde	Anticorps utilisés en IHC pour détecter la pathologie tau
6F3D (Dako®) : A β 8-17 Dirigés contre les espèces Aβ1-x Dirigés contre les espèces Aβx-40 Dirigés contre les espèces Aβx-42 Dirigés contre Aβ1-42 et Aβ1-40 Dirigés contre APP (AICD, N-terminal ou C-terminal) Dirigés contre les AβpE3 A11 dirigés contre oligomères pré fibrillaires Aβ42	Tau 5 dirigés contre tau phosphorylée ou non (épitope 218-225 chez l'Homme) AT8 : dirigés contre Ser202 Thr205 PHF1 : dirigés contre Ser 396 et Ser 404 PHF9 : dirigés contre Ser 404 AT270 : dirigés contre Thr 181 AT180 : dirigés contre Thr 231 pT205 : dirigés contre Thr 205 AT100 : dirigés contre Ser 212 et Thr 214 P53 : dirigés contre Ser315 Tau 1 : dirigés contre les amino-acides entre 189 et 207 de la protéine tau humaine lorsque Ser 194 et Ser 202 ne sont pas phosphorylées

Tableau 3 : Tableau récapitulatif non exhaustif des anticorps les plus utilisés pour marquer le peptide A β et la protéine tau. Sources : (Otvos, 1994 ; Porzig et al., 2007 ; ALZFORUM, 2014 ; Biolegend)

Le tableau ci-dessous indique bien l'évolution des recommandations avec l'apparition des techniques d'immunomarquage par rapport aux techniques argentiques classiques. En effet, les recommandations actuelles (2012) indiquent que les méthodes de détection recommandées que ce soit pour la pathologie amyloïde ou tau sont les techniques immunohistochimiques.

Pathologie	<i>Recommandations selon le consensus NIA/Reagan (1997)</i>	Recommandations selon le consensus NIA/AA (2012)
Tau	<i>Méthode recommandée : Bielschowski modifié ou Thioflavine S avec Gallyas</i>	Méthode recommandée : IHC marquant la protéine tau (+/- phosphorylée) <i>Méthode acceptable : thioflavine S ou autre coloration argentique sensible pour les lésions neuritiques IHC marquant AβPP, ubiquitine, neurofilaments ou tau phosphorylée identifie des lésions mixtes</i>
Amyloïde	<i>Méthode recommandée : Bielschowski ou thioflavine S</i>	Méthode recommandée : IHC marquant Aβ <i>Méthode acceptable : thioflavine S ou autre coloration argentique sensible</i>

Tableau 4 : Techniques de marquages recommandées selon les critères du consensus du NIA (National Institute on Aging)/Reagan (Hyman, Trojanowski, 1997) et les recommandations du NIA/AA (Alzheimer's Association) (Montine et al., 2012). Tableau reproduit selon (Kovacs, 2014)

Chez le chien, les mêmes méthodes de coloration histologique et d'immunohistochimie sont utilisées pour mettre en évidence les lésions associées au SDCC. D'après une étude réalisée en 2006, l'immunohistochimie (IHC) est de loin la méthode la plus sensible pour détecter les plaques diffuses et l'angiopathie amyloïde chez le chien, suivie de la méthode Campbell-Switzer, de la méthode modifiée de Bielschowski et de Bodian.

Une autre étude chez le chien en 1993 note une plus grande sensibilité de l'IHC avec les anticorps anti-A β 28 et A β 42 que la méthode Bielschowski. En effet, l'IHC permet de détecter deux chiens amyloïdes positifs en plus sur un total de 9 chiens (détection par Bielschowski : 5/9 chiens contre 7/9 avec IHC) (Cummings et al., 1993).

Tableau 5 (cf. ci-dessous) : Tableau récapitulatif des différentes colorations utilisées chez l'Homme et le chien permettant de mettre en évidence les lésions amyloïdes et tau.

A : Plaque sénile chez l'Homme avec immunomarquage du peptide A β (vert) et coloration par le rouge Congo en microscopie confocale. Grandissement x830. Cœur de la plaque sénile : double marquage (rouge Congo et IHC). (Duyckaerts et al., 1999).

A' : Plaque sénile rouge Congo positive chez le chien (Grandissement x400) dans le cortex cérébral (Papaioannou et al., 2001)

B : Dépôts tau visualisés par coloration argentique de type Campbell-Switzer chez l'Homme dans le cortex cérébral Schmidt (échelle : 100 μ m) (Schmidt et al., 2015)

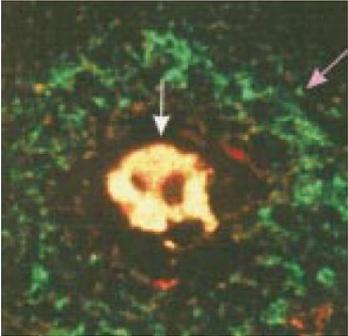
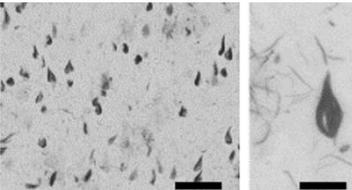
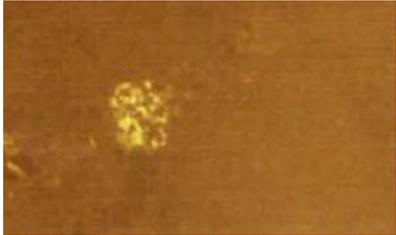
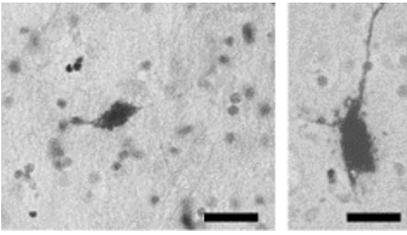
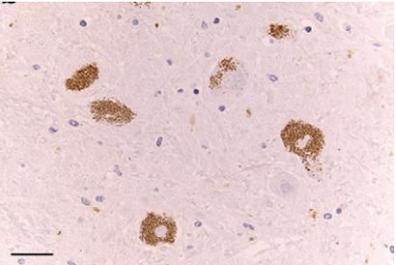
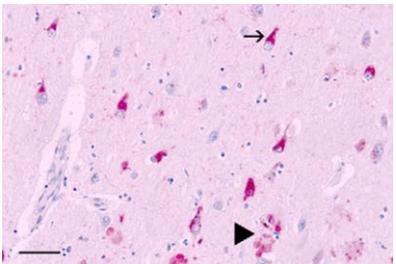
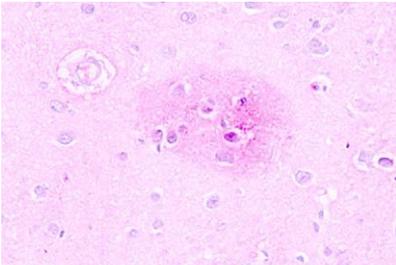
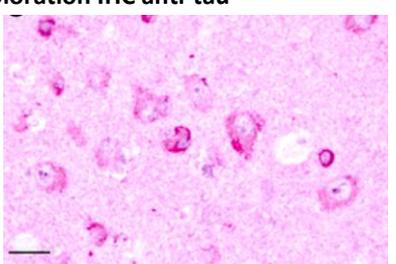
B' : Dépôts tau visualisés par coloration argentique de type Campbell-Switzer chez le chien dans le cortex cérébral (échelle : 25 μ m). Marquage moins intense que chez l'Homme (Schmidt et al., 2015).

C : Plaques diffuses mises en évidence par coloration IHC avec des anticorps anti A β 8-17 chez l'Homme (échelle : 18 μ m) (Yu et al., 2011)

C' : Plaques de type sénile mises en évidence par coloration IHC avec des anticorps anti A β 8-17 chez le chien (échelle : 18 μ m) dans le cortex cérébral (Yu et al., 2011)

D : DNF (flèche noire) et neurites dystrophiques dans les plaques séniles mises en évidence par IHC avec des anticorps anti Ser 396 de la protéine tau phosphorylée dans le néocortex humain (échelle : 36 μ m) (Yu et al., 2011)

D : Neurones marqués par IHC avec des anticorps anti Ser 396 de la protéine tau phosphorylée dans le néocortex canin (échelle : 9 μ m) (Yu et al., 2011)

Chez l'Homme	Chez le chien
<p>Coloration rouge Congo</p>  <p>A</p> <p>Coloration argentique</p>  <p>B</p>	<p>Coloration rouge Congo</p>  <p>A'</p> <p>Coloration argentique</p>  <p>B'</p>
<p>Coloration IHC anti-Aβ</p>  <p>C</p> <p>Coloration IHC anti-tau</p>  <p>D</p>	<p>Coloration IHC anti-Aβ</p>  <p>C'</p> <p>Coloration IHC anti-tau</p>  <p>D'</p>

2.2. Les dépôts amyloïdes

a. Description pour la MA

Dépôts amyloïdes sous forme de plaques parenchymateuses

L'étude de la formation des plaques amyloïdes parenchymateuses a conduit à l'utilisation de nombreux termes différents : plaques compactes, primitives, typiques ou matures. La classification utilisée dans le paragraphe suivant (Perl, 2010 ; Duyckaerts et al., 2008 ; A. Serrano-Pozo et al., 2011) permet de considérer les variations morphologiques sans préjuger de leur formation. Ainsi, il existe deux groupes de plaques : les plaques **diffuses** (non marquées par le rouge Congo et la thioflavine S) et les plaques **denses** (marquées par ces colorations, cf. tableau ...).

- Plaques diffuses :

Les plaques **diffuses** sont des **dépôts amorphes** (non fibrillaires) de peptide A β (majoritairement **A β 42**) et ne sont donc pas *sensu stricto* des plaques amyloïdes. Elles ne réagissent donc ni au Rouge Congo, ni à la thioflavine S. Elles ont des contours mal définis, sont plus larges (peuvent atteindre quelques centaines de micromètres). Ces plaques ne contiennent pas d'éléments neuronaux et ne sont pas associées à des changements du neuropile. Elles peuvent être observées chez des patients âgés en quantité importante sans qu'il y ait pour autant atteinte de la cognition (Delaère et al., 1990).

- Plaques séniles : plaques neuritiques et plaques denses :

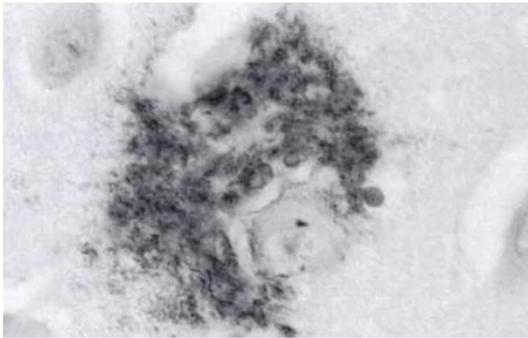
Ce sont des dépôts **amyloïdes (A β 42 et A β 40)** fibrillaires formant un **noyau compact** réagissant à la thioflavine S ou au rouge Congo, entouré d'une **couronne de neurites anormaux** appelés **neurites dystrophiques** (Tableau 1). Ces dépôts contiennent des structures cellulaires dégénérées et des filaments hélicoïdaux appariés. La **microglie** et les **astrocytes adjacents sont réactionnels et une perte synaptique est associée**. Ces plaques sont également marquées par des marqueurs de **l'ubiquitine** et des **protéines lysosomales**.

Il existe des plaques séniles qui ne sont pas neuritiques, c'est-à-dire qu'elles possèdent un noyau fibrillaire compact réagissant au Rouge Congo mais ne contiennent pas encore de neurites dystrophiques. Elles sont alors appelées **plaques denses**.

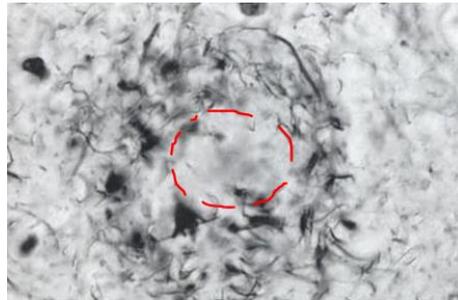
Dépôts amyloïdes dans la paroi vasculaire :

La présence de dépôts amyloïdes dans la paroi des artérioles et des capillaires caractérise **l'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC)**. Ces dépôts A β **fibrillaires** (majoritairement **A β 40**) réagissent au **Rouge Congo** (Tableau 2). Ils fragilisent la paroi des vaisseaux, diminuent leur compliance et **augmente le risque d'hypoperfusion/ischémie et d'hémorragie**. En effet, une étude sur 117 individus atteints de MA a montré que les patients atteints d'AAC ont une plus grande fréquence d'hémorragie ou de lésions ischémiques que les sujets avec peu ou pas d'AAC (risque augmenté par un facteur 2.6). Les individus les plus atteints montrent aussi de l'artériosclérose et les auteurs suggèrent que l'artériosclérose, qui n'a pas de lien direct avec la MA pourrait jouer un rôle dans l'AAC (Ellis et al., 1996).

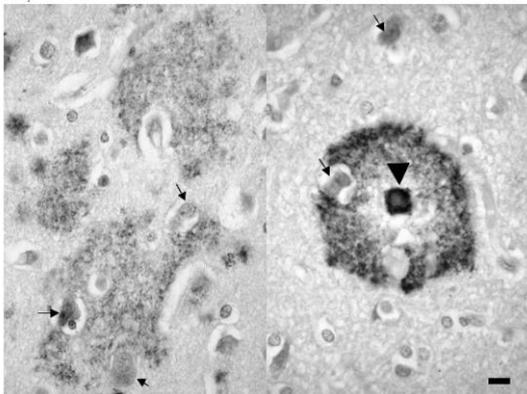
L'AAC est présente dans environ **70 à 80% des cas de MA avec environ 25% des cas présentant une AAC modérée à sévère** (Attems, 2005 ; Attems et al., 2005 ; Ellis et al., 1996). Peu d'études ont clairement démontré le lien entre la MA et l'AAC. Les études post-mortem d'Attems et al. réalisées sur un grand nombre de cerveaux, ont permis de montrer que les **lésions de la MA sont associées à celles de l'AAC dans environ 75% des cas, avec corrélation de la sévérité des lésions associées à chaque entité** (Attems, 2005 ; Attems et al., 2007).



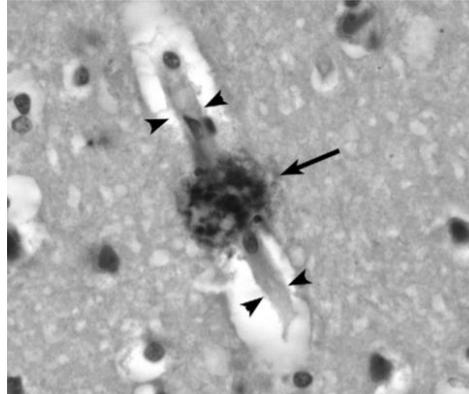
Dépôt diffus d'Aβ entourant un neurone (dépôt marqué en gris foncé par IHC, grandissement initial 300x) (Hauw, 1999)



Plaque sénile par coloration argentique (Bodian) formée par un cœur amyloïde (en rouge) entouré de prolongements nerveux dégénérés (filaments noirs). Grandissement initial 300x (Duyckaerts et al., 2009).



Dépôts **diffus** (à gauche) et dépôts **denses** avec un noyau dense (pointe de flèche) (à droite) de peptides Aβ marqués en gris foncé par IHC (Anticorps monoclonal de souris anti Aβ 8-17). Flèches noires : neurones. Isocortex humain. Echelle : 20 μm (Duyckaerts et al., 2008)



Dépôt **d'angiopathie amyloïde cérébrale** (AAC) : le dépôt (sphère noire) envahit le vaisseau (délimité par les têtes de flèche). Peptide Aβ marqué par IHC (Anticorps monoclonal de souris anti Aβ 8-17). Grandissement initial x40 (Duyckaerts et al., 2009).

Tableau 6 : Illustrations des différents dépôts amyloïdes rencontrés chez l'Homme lors de MA : dépôt diffus, dense, plaque sénile et dépôt d'angiopathie amyloïde cérébrale.

Les autres types de peptides amyloïdes :

Il existe en plus des peptides A β 40 et A β 42 d'autres peptides A β qui sont produits par de nombreuses enzymes protéolytiques. L'analyse par spectrométrie de masse du LCS humain a permis de mettre en évidence 18 peptides C terminaux et 2 peptides N terminaux (Portelius et al., 2006).

Progression topographique des lésions amyloïdes

La substance amyloïde se dépose selon un pattern particulier chez le patient atteint de MA et d'AAC. La distribution des lésions étant différente entre les plaques amyloïdes parenchymateuses et l'angiopathie amyloïde, elles seront traitées séparément.

- Plaques diffuses et plaques séniles

L'évolution spatio-temporelle des plaques amyloïdes a d'abord été décrite par Braak (Braak, Braak, 1995) selon 3 stades :

- Stade A : atteinte du néocortex en partie basale
- Stade B : Atteinte de l'ensemble des aires d'association du néocortex avec légère atteinte de l'hippocampe
- Stade C : Dépôts plus prononcés dans l'ensemble du néocortex dont les domaines sensitifs et moteurs.

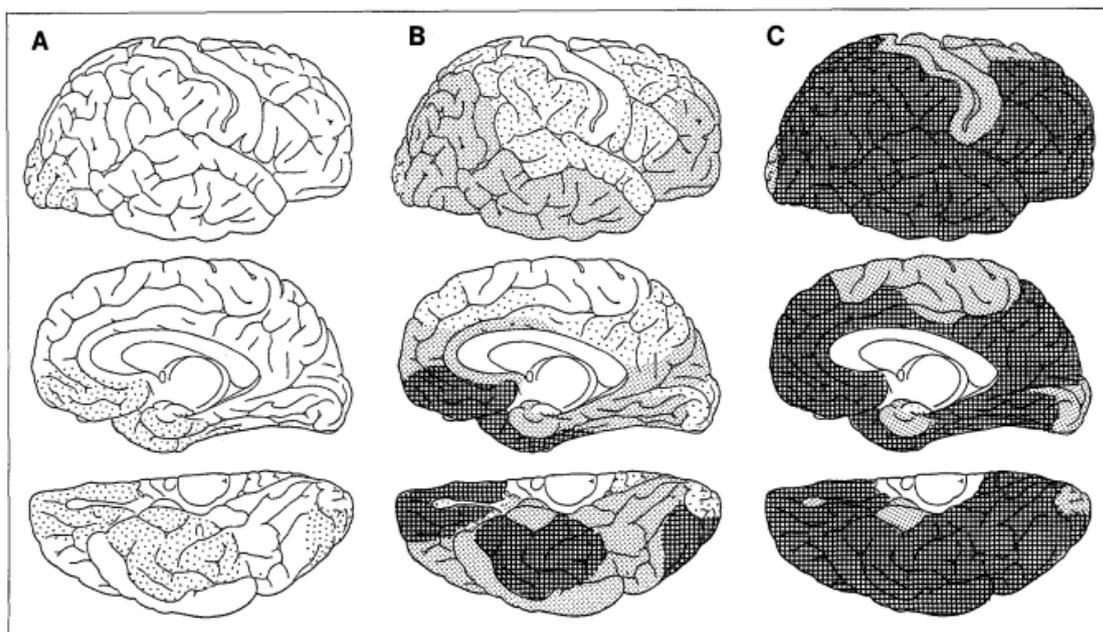


Figure 14 : Evolution spatio-temporelle des dépôts amyloïdes chez l'Homme selon Braak (Braak, Braak, 1995). A : Stade A, B : Stade B, C : Stade C. La nuance de gris représente la densité de plaques.

La répartition dans le temps et dans le cerveau des plaques amyloïdes chez l'Homme a également été étudiée par Thal (Thal et al., 2002). Ainsi, 47 cerveaux provenant de sujets présentant des lésions de type Alzheimer et 4 cerveaux contrôles sans aucune lésion en lien avec la maladie d'Alzheimer ont été étudiés histologiquement. Le marquage des dépôts

amyloïdes a été réalisé avec une coloration Campbell-Switzer et par IHC sur l'ensemble du cerveau et des noyaux du tronc cérébral.

Contrairement aux DNF (cf. partie II.2.2.3), les plaques amyloïdes commencent à s'accumuler dans le néocortex. La prédiction de l'évolution des lésions amyloïdes est beaucoup moins évidente que pour les lésions de la protéine tau mais suivent tout de même un pattern et 5 phases ont été mises en évidence (Figure 15) :

- **Phase 1** : atteinte uniquement du **néocortex**,
- **Phase 2** : extension à l'**allocortex** : cortex entorhinal et cingulum, amygdales et formation insulaire ainsi que l'hippocampe),
- **Phase 3** : extension aux noyaux du diencephale, du striatum et du noyau cholinergique du prosencéphale basal,
- **Phase 4** : extension à de nombreuses structures de substance grise du tronc cérébral (dont le noyau rouge, la substance noire, la formation réticulée, et les collicules),
- **Phase 5** : extension au pons, à la formation réticulée, aux noyaux raphés et au locus coeruleus.

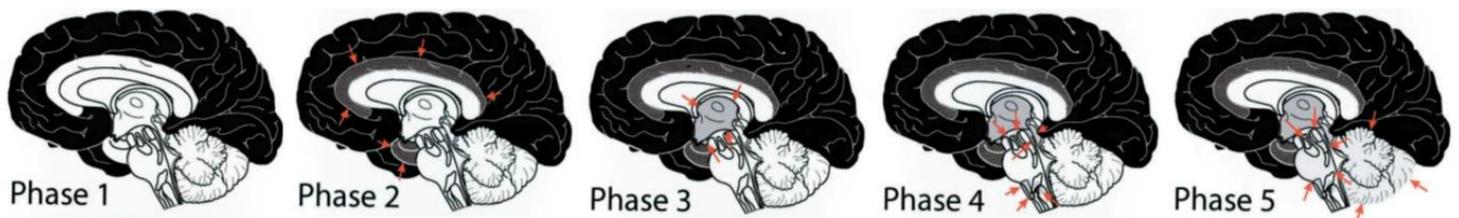


Figure 15 : Evolution spatio-temporelle des plaques amyloïdes en 5 phases selon Thal (Thal et al., 2002)

La localisation du dépôt du peptide A β semble donc suivre un schéma et une chronologie répétables avec une extension antérograde vers des régions possédant des projections neuronales de régions déjà atteintes.

Dans cette étude, les patients atteints de démence se situaient dans les phases 4 et 5 alors que les patients asymptomatiques étaient dans les phases 1 à 3, ce qui suggère que les phases 1 à 3 représentent soit des formes de vieillissement physiologique soit des formes pré-cliniques de la maladie d'Alzheimer. **L'accumulation de peptides A β commencerait donc bien avant l'apparition des signes cliniques.**

- **Dépôts amyloïdes vasculaires :**

Les dépôts vasculaires du peptide A β suivent une évolution spatio-temporelle différente. Ils se forment d'abord dans la média des vaisseaux leptoméningés en grande majorité mais peuvent toucher des vaisseaux de taille plus importante. Ils s'infiltrent ensuite progressivement dans toutes les couches et peuvent même atteindre le neuropile adjacent.

C'est le lobe **occipital** qui est particulièrement touché et la distribution des lésions dans ce lobe n'est pas homogène (Attems, 2005 ; Attems et al., 2005, 2007).

b. Description pour le SDCC

Le chien est un animal qui **développe naturellement avec l'âge des dépôts amyloïdes** sous forme de **plaques diffuses, focales, ou de dépôts vasculaires** (Yu et al., 2011 ; Torp et al., 2000 ; Cummings et al., 1993 ; Rofina et al., 2003).

Dépôts amyloïdes sous forme de plaques parenchymateuses

- Plaques diffuses

Les peptides A β constituant les plaques retrouvées chez le chien sont les mêmes que ceux retrouvés chez l'Homme (Johnstone et al., 1991). Cependant, ces dépôts sont majoritairement diffus et ne prennent pas la coloration Thioflavine S ou rouge Congo car ils ne sont pas fibrillaires comme dans les plaques séniles (Torp et al., 2000 ; Jerzy Wegiel et al., 1998 ; Tapp, 2004).

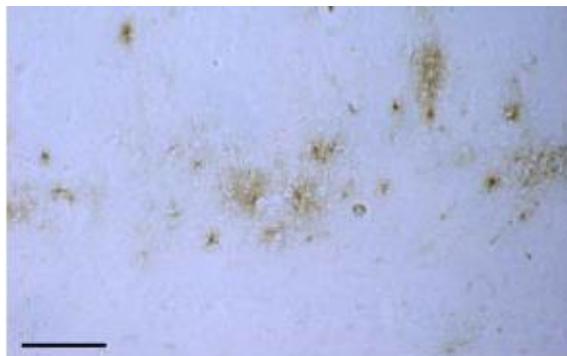


Figure 16 : Dépôt amyloïde visualisé par IHC (A β 8-17) de type diffus dans les couches corticales profondes du cortex préfrontal chez le chien selon (Pugliese, Geloso, et al., 2006).

Echelle : 50 μ m

- Plaques denses

L'existence chez le chien d'autres dépôts que les plaques diffuses et les dépôts de type AAC semble controversé. En effet, certains auteurs n'en rapportent pas (Schütt et al., 2016) mais plusieurs études (Nakamura et al., 1997 ; Papaioannou et al., 2001 ; Rofina et al., 2003 ; Pugliese et al., 2005 ; Yu et al., 2011 ; Schmidt et al., 2015) ont tout de même montré que le chien présente à partir d'un certain âge des **dépôts plus denses** notamment dans le cortex frontal et l'hippocampe (Satou et al., 1997 ; Schmidt et al., 2015). Une étude IHC (marquage A β 40, A β 42, APP et réaction gliale) sur des chiens âgés de 12 à 18 ans montre que ces dépôts denses et les dépôts vasculaires de type AAC contiennent du peptide A β 40 alors que les dépôts diffus ne contiennent que A β 42 (Nakamura et al., 1997). Une **réaction** est parfois présente autour de ces plaques, majoritairement **astrocytaire** (Nakamura et al., 1997) mais aussi **microgliale** (Schmidt et al., 2015).

Ces dépôts sont **colorés en rouge Congo** et seraient donc fibrillaires et sont visualisés chez les chiens de plus de 15 ans dans l'ensemble des couches corticales avec davantage de peptide A β 40 contrairement aux dépôts diffus contenant majoritairement A β 42 et retrouvés chez les chiens plus jeunes, de plus de 10 ans, localisés dans les couches corticales les plus

profondes (Rofina et al., 2003). L'emplacement de ces plaques denses serait lié à l'emplacement des vaisseaux sanguins suggérant un possible lien entre l'AAC et le développement de plaques denses, d'autant plus que les deux contiennent du peptide A β 40 (Rofina et al., 2003).

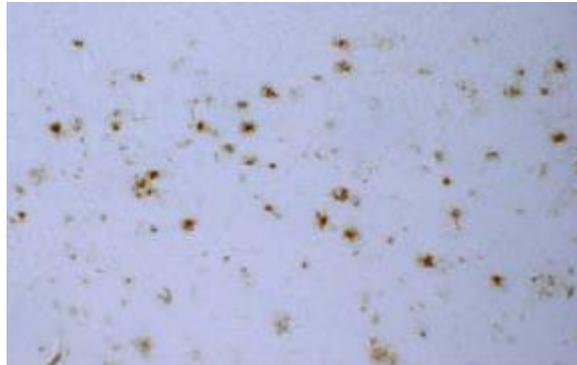


Figure 17 : Dépôt amyloïde visualisé par IHC (A β 8-17) de type dense dans l'ensemble des couches corticales du cortex préfrontal chez le chien selon (Pugliese, Mascort, et al., 2006) Echelle : 50 μ m

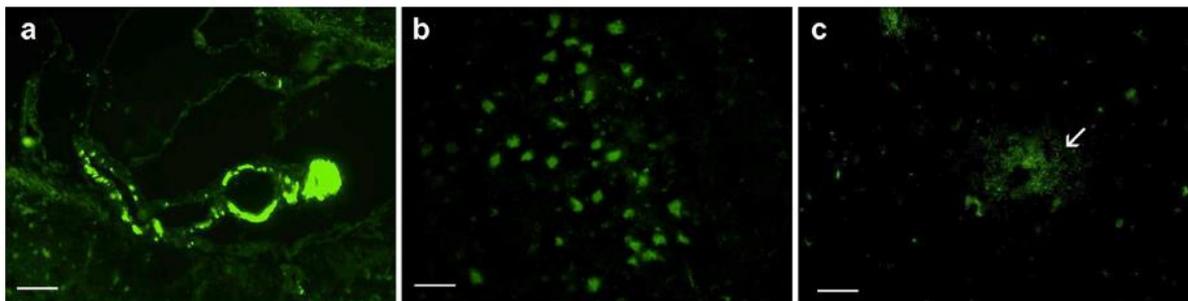


Figure 18 : Dépôts amyloïdes fibrillaires mis en évidence par thioflavine S chez le chien âgé présentant une dysfonction cognitive d'après (Yu et al., 2011). Echelle : 36 μ m

a : dépôts amyloïdes dans les vaisseaux du cortex cérébral, b : accumulation amyloïde intraneuronale, c : accumulation amyloïde extraneuronale dans le cortex cérébral

Enfin, plusieurs études mentionnent l'existence de **plaques neuritiques** chez le chien. En effet, une étude sur 10 chiens a montré la présence de plaque neuritique chez une femelle de 15 ans (cf. figure) bien que le nombre de neurites soit en nombre beaucoup plus réduit que dans les plaques neuritiques humaines (Uchida et al., 1992). De plus, une étude conduite sur 13 chiens mentionne la présence de **plaques neuritiques** chez 6 d'entre eux, caractérisée par une coloration rouge Congo positive et la présence d'un petit nombre de **neurites dystrophiques** mis en évidence par IHC (AT8) (Papaioannou et al., 2001). Le même type de plaque présentant des neurites dystrophiques a été mise en évidence par IHC avec **AT8** dans une étude récente (Schmidt et al., 2015).

- Progression topographique des lésions amyloïdes :

L'accumulation de peptides A β chez le Chien, comme chez l'Homme, **ne fait pas de manière aléatoire** (Cummings et al., 1993 ; Węgiel et al., 1996 ; Satou et al., 1997 ; Torp et al., 2000 ; Head et al., 2000 ; Pugliese, Mascort, et al., 2006 ; Schmidt et al., 2015 ; Benzal, Rodríguez, 2016 ; Schütt et al., 2016). En effet, Head et al. ont mis en évidence, par immunohistochimie réalisée sur 40 chiens, que **le peptide A β se dépose en premier dans le cortex préfrontal** (aux alentours de 9 ans) qui est le plus sensible à la pathologie amyloïde puis s'étend au cortex **entorhinal** (Brian J. Cummings et al., 1996), **temporal** (Russell et al., 1992) puis **pariétal** (Papaioannou et al., 2001 ; Yu et al., 2011) et **occipital**. Le cortex entorhinal est touché de façon variable (Brian J. Cummings et al., 1996).

Ce pattern est similaire à celui observé chez l'Homme et une classification similaire à celle de Braak a été établie (Head et al., 2000) (cf. Figure 19 : Evolution spatio-temporelle des plaques amyloïdes chez le chien selon Head (Head et al., 2000) :

- **Stade 1** : dépôt amyloïde cantonné au **cortex préfrontal** (à environ 9 ans).
- **Stade 2** : dépôt amyloïde atteignant au moins deux régions corticales
- **Stade 3** : dépôt amyloïde atteignant plusieurs régions corticales avec une accumulation maximale dans le cortex frontal (à **environ 14 ans**).

Le cervelet (Brian J. Cummings et al., 1996) et les voies olfactives sont rarement atteintes chez le chien (Hou et al., 1997 ; Head et al., 2000).

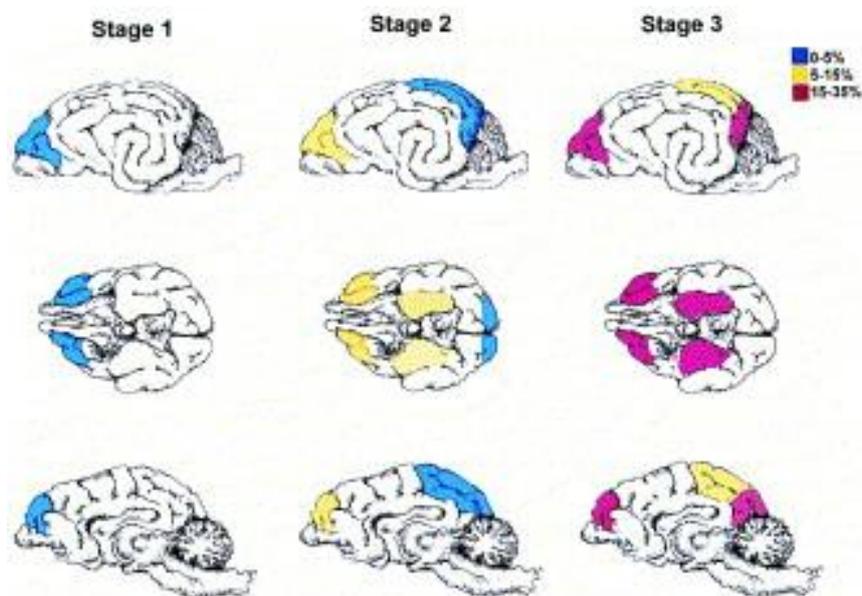


Figure 19 : Evolution spatio-temporelle des plaques amyloïdes chez le chien selon Head (Head et al., 2000)

Cummings a remarqué une topographie particulière dans l'hippocampe (Brian J. Cummings et al., 1996). En effet, le **gyrus denté** est particulièrement touché chez le chien avec

une atteinte de la moitié voire la totalité de la couche moléculaire du gyrus denté (Hou et al., 1997 ; Brian J. Cummings et al., 1996 ; Schmidt et al., 2015). Le subiculum est ensuite touché puis la corne d'Ammon. L'atteinte de la partie terminale de la voie perforante est également présente (Cummings et al., 1993 ; Schmidt et al., 2015).

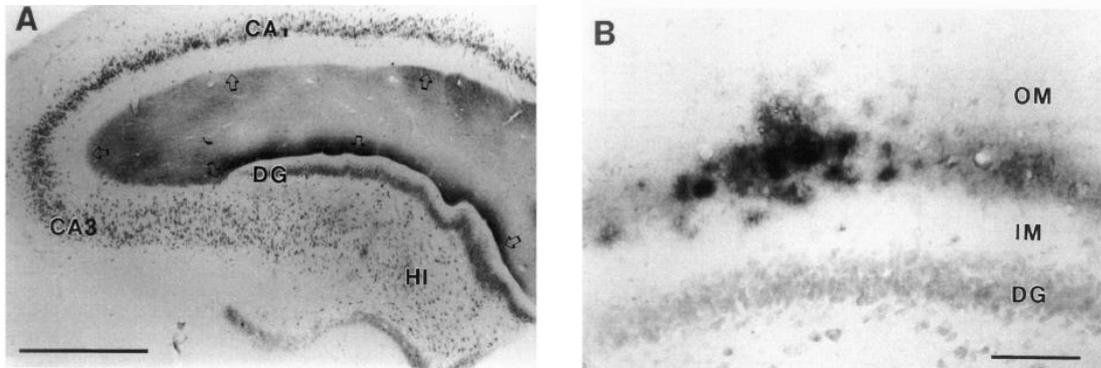


Figure 20 : Atteinte de l'hippocampe préférentielle du gyrus denté et de la corne d'Ammon chez le chien selon (Cummings et al., 1993)

A : Coupe de la partie terminale de la voie perforante mettant en évidence A β par IHC. Les plaques sont situées le long de la couche moléculaire du gyrus denté et dans la couche lacunaire moléculaire de CA1. Echelle : 1000 μ m

B : Plaques amyloïdes dans la couche moléculaire du gyrus denté. Echelle : 400 μ m

DG : gyrus denté, HI : hile, IM : couche moléculaire interne, OM : couche moléculaire externe.

Satou et al. ont mis en place une classification du même type que ceux établis chez l'Homme (Figure 14). Ils ont pour cela étudié la pathologie amyloïde présente dans le cortex frontal chez 41 chiens âgés de plus de 10 ans. Cette classification est reprise par d'autres auteurs (Torp et al., 2000 ; Head et al., 2000 ; Rofina et al., 2003 ; Pugliese, Mascort, et al., 2006 ; Schmidt et al., 2015).

Type 1 : dépôts **diffus** en faible quantité dans les couches corticales profondes V à VI majoritairement.

Type 2 : dépôts **diffus** de densité et en quantité plus importantes dans les couches IV à VI majoritairement.

Type 3 : dépôts **denses** dans les couches plus superficielles corticales et dépôts diffus dans les couches profondes.

Type 4 : plaques **denses dans toutes les couches corticales.**

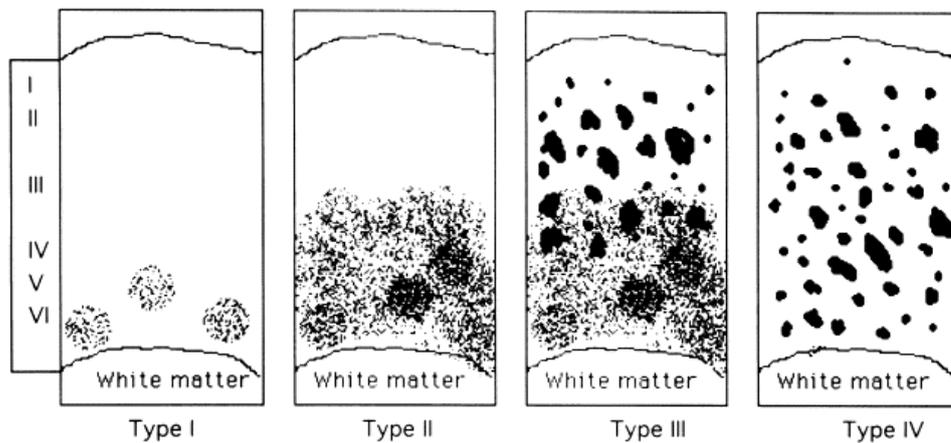


Figure 21 : Représentation schématique de l'évolution spatio-temporelle des différents types de plaques dans le cortex frontal chez le chien selon Satou (Satou et al., 1997). Les différentes couches corticales sont indiquées à gauche (de I à VI).

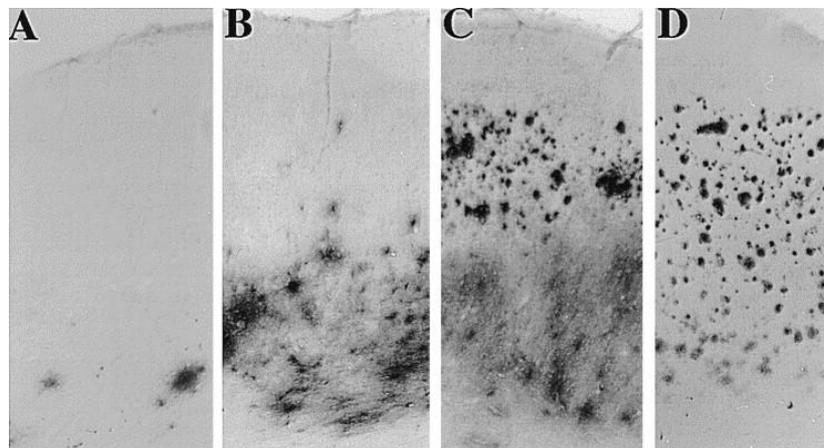


Figure 22 : Coupes du cortex frontal avec Aβ mis en évidence par IHC chez des chiens âgés illustrant la classification de Satou (de 1 à 4) (Satou et al., 1997).

Plus les chiens étaient âgés et plus ils présentaient les types les plus élevés (2, 3 et 4). Les auteurs suggèrent donc que le dépôt dans le cortex frontal est progressif ; d'abord diffus dans les couches les plus profondes puis s'étendant dans les couches plus superficielles. **Ainsi, l'accumulation semble commencer dans les couches basales corticales comme chez l'Homme** (Satou et al., 1997 ; Braak, Braak, 1995).

Satou et al. ont ensuite remarqué que les stades les plus tardifs chez le chien correspondaient mieux à ceux observés chez l'Homme. **En effet, le type 4 montre des plaques plus denses éparpillées sur l'ensemble des couches de manière similaire à ce qui est observé chez l'Homme** (Satou et al., 1997 ; Braak, Braak, 1995 ; Rofina et al., 2003).

Schmidt et al. ont étudié la progression de la pathologie amyloïde dans le cortex frontal mais aussi dans le cortex entorhinal et l'hippocampe (cf. Figure 23). Ils confirment la classification de Satou et al. pour le cortex frontal et étend son utilisation au cortex entorhinal et à l'hippocampe.

Dans le cortex frontal, quelques plaques diffuses sont présentes vers 11 ans dans quelques gyri frontaux. Vers 13 ans, tous les gyri sont touchés et des plaques denses se mettent en place. Vers 14-16 ans, les plaques denses se sont étendues dans les couches superficielles du cortex. Vers 18-19 ans, des dépôts denses sont majoritairement présents, les plaques diffuses sont rares et des dépôts amyloïdes vasculaires sont fréquemment retrouvés.

Dans l'hippocampe, quelques plaques denses sont cantonnées au **gyrus denté** vers 11 ans. Vers 13 ans, le **subiculum** est touché alors que le cortex entorhinal ne présente que le type diffus. Vers 14-16 ans, les plaques denses du gyrus denté forment un ruban et des plaques diffuses sont retrouvées dans la **corne d'Ammon**. **Toutes les couches du cortex frontales sont touchées par des dépôts diffus et vasculaires.**

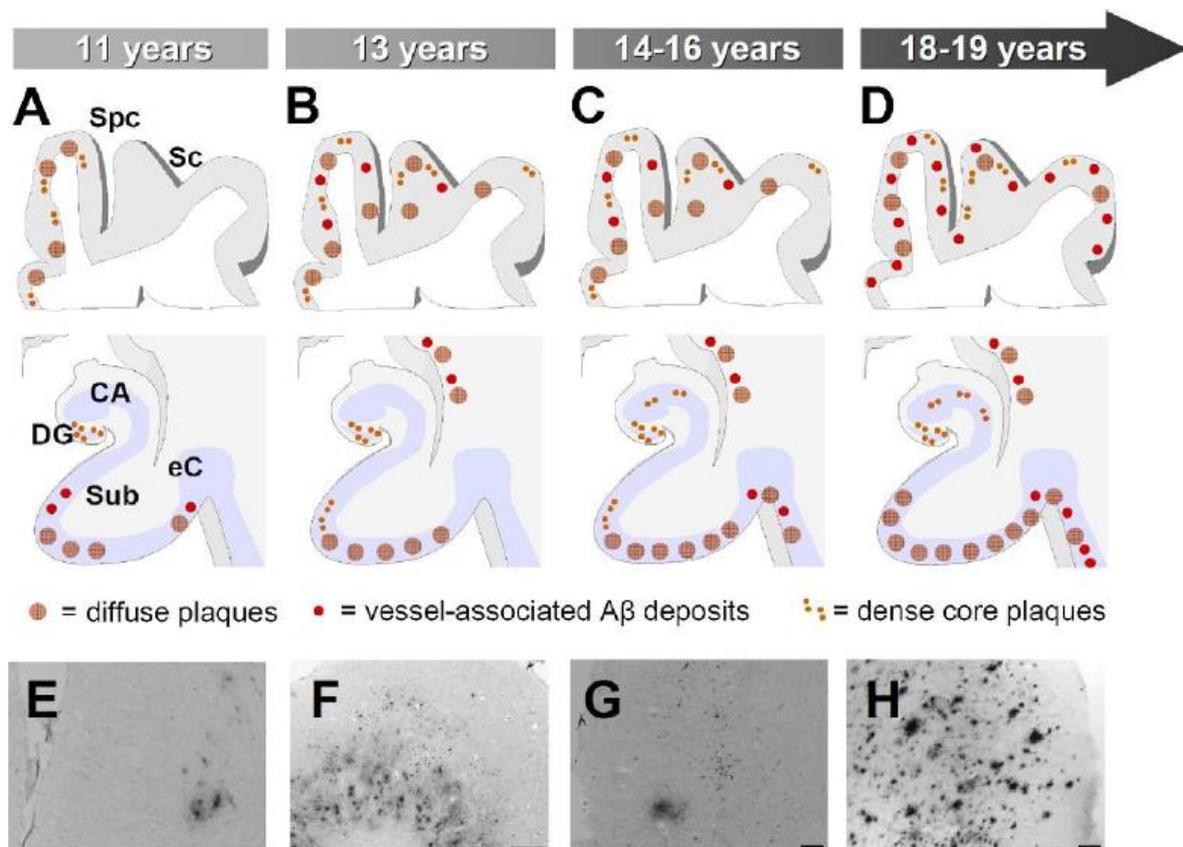


Figure 23 : Représentation schématique de l'évolution spatio-temporelle des dépôts amyloïdes chez le chien dans le cortex frontal et l'hippocampe d'après (Schmidt et al., 2015)

A : chien de 11 ans présentant des plaques **diffuses** dans quelques gyri du **cortex frontal**, présence de quelques plaques denses dans le gyrus denté de l'hippocampe

B : chien de 13 ans présentant une atteinte de tous les gyri cérébraux avec des plaques denses dans le gyrus denté et le subiculum alors que le cortex entorhinal ne contient que le type diffus

C : Chien de 14-16 ans présentant des plaques diffuses dans les couches profondes et des plaques denses dans les couches superficielles du cortex, plaques denses dans le gyrus denté de l'hippocampe en ruban, plaques diffuses dans les couches de la corne d'Ammon

D : chien âgé de 18-19 ans présentant majoritairement des dépôts compacts dans le parenchyme cortical préfrontal et de rares plaques diffuses, dépôts amyloïdes associés aux vaisseaux fréquents, toutes les couches du cortex entorhinal sont touchées par les plaques diffuses et les dépôts vasculaires.

E à H : coupes de cortex frontal avec IHC (A β 8-17) qui met en évidence un pattern de dépôt amyloïde.

Echelle : 600 μ m pour E, G, H, Echelle 600 μ m pour F.

CA : corne d'Ammon ; DG : gyrus denté ; eC, cortex entorhinal ; Sc, sulcus coronalis ; Spc, sulcus postcruciatum ; Sub, subiculum.

Le chien ne semble pas développer d'atteinte généralisée contrairement à la MA. En effet, le chien ne développe pas d'atteinte du cervelet et des fonctions motrices (Adams et al., 2000).

Dépôts amyloïdes vasculaires

L'AAC est fréquemment rapportée chez le chien âgé (Uchida et al., 1990 ; Torp et al., 2000 ; Rofina et al., 2003 ; Yu et al., 2011). Elle est associée à une **hypertrophie vasculaire** et concerne majoritairement les vaisseaux des **leptoméninges** et les vaisseaux **parenchymateux** (Yu et al., 2011) **des couches profondes du cortex**. Des **hémorragies** cérébrales sont souvent associées pouvant parfois être importantes **mais la plupart du temps focales** localisées en périvasculaire (Uchida et al., 1990) de la même façon que chez l'Homme.

L'immunohistochimie montre une **accumulation de peptide A β 42 et 40** dans les parois des vaisseaux alors que les plaques diffuses contiennent seulement A β 42 et les dépôts vasculaires semblent être **plus compacts** que les dépôts parenchymateux (B. J. Cummings et al., 1996 ; Colle M-A et al., 2000). Comme chez l'Homme, les dépôts vasculaires sont **positifs au Rouge Congo** (Colle M-A et al., 2000).

Une étude IHC dirigé vers A β et FDA (fluorescéine diacétate, marqueur de viabilité cellulaire) a été réalisée sur une culture de leptoméninges de chiens âgés atteints d'AAC (Prior et al., 1996). La présence d'AAC entraîne une perte de la viabilité de la paroi au niveau des sites de dépôts A β et une dilatation des segments touchés. Cette dilatation locale de la résistance des vaisseaux peut être à l'origine d'hémorragies cérébrales locales visualisées chez le chien et chez l'Homme.

Topographie :

L'AAC chez le chien est particulièrement présent dans le cortex **occipital** comme chez l'Homme (Vite, Head, 2014). Les dépôts vasculaires sont présents également dans le cortex **entorhinal, l'hippocampe** et le cortex **frontal**, fréquemment présent chez les chiens de plus de 13 ans (Schmidt et al., 2015).

La quantité de dépôts amyloïdes vasculaires n'a pas montré de corrélation avec celle des dépôts parenchymateux. En revanche, le déficit cognitif est positivement corrélé à l'étendue des dépôts vasculaires de peptide A β ainsi qu'à l'étendue des dépôts parenchymateux (Colle M-A et al., 2000).

En effet, le chien est considéré comme un bon modèle d'étude pour l'AAC. La fragilisation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) ainsi que le défaut de compliance des vaisseaux engendre possiblement une diminution de la perfusion cérébrale et pourrait impacter la fonction cognitive (Head, 2011). De plus, le chien âgé développe des infarcti lacunaires sans qu'aucune cause métabolique, endocrinienne ou hypertensive n'ait été mise en évidence. Ces lésions augmentent avec l'âge. La cause de ces infarcti n'est pas connue mais peut être possiblement reliée à l'AAC.

c. Bilan

Comme décrit dans le tableau ci-dessous (cf. Tableau 7), l'Homme et le chien présentent donc des dépôts amyloïdes très similaires.

	Homme	Chien
Topographie		
- Zones cérébrales touchées	Néocortex puis allocortex puis atteinte des fonctions sensito-motrices	Néocortex (frontal ++) puis allocortex (progression antérograde) Jamais d'atteinte des fonctions sensito-motrices
- Zones corticales touchées	Zones basales puis toutes les couches	Zones basales puis toutes les couches
Morphologie	Plaques denses neuritiques en quantité importante Plaques diffuses et denses	Plaques diffuses en grande majorité Quelques plaques denses rapportées Rares plaques neuritiques rapportées
Composition	Plaques neuritiques : A β 40 et A β 42 Plaques diffuses : A β 42 AAC : A β 40 et A β 42	

Tableau 7: Tableau comparatif des caractéristiques des dépôts amyloïdes chez l'Homme et le chien

Le chien ne montre cependant que très peu de plaques neuritiques sauf chez les chiens très âgés. Pourquoi les plaques amyloïdes n'évoluent-elles pas au stade neuritique ?

La faible espérance de vie du chien par rapport à l'Homme pourrait expliquer la faible proportion de plaques neuritiques trouvées chez le chien. En effet, il semblerait que les plaques neuritiques contenant davantage de peptide A β 40 n'ait pas le temps de précipiter selon (B. J. Cummings et al., 1996 ; Colle M-A et al., 2000)

Une autre explication serait que les processus qui mènent à la formation de plaques neuritiques ne sont pas les mêmes chez l'Homme et chez le chien. En effet, peu de lésions tau sont rapportées chez le chien. Or, les neurites dystrophiques sont liés à des dépôts tau dans les neurites. Il est donc possible que le chien, parce qu'il développe peu de pathologie tau, ne développe que peu de plaques neuritiques.

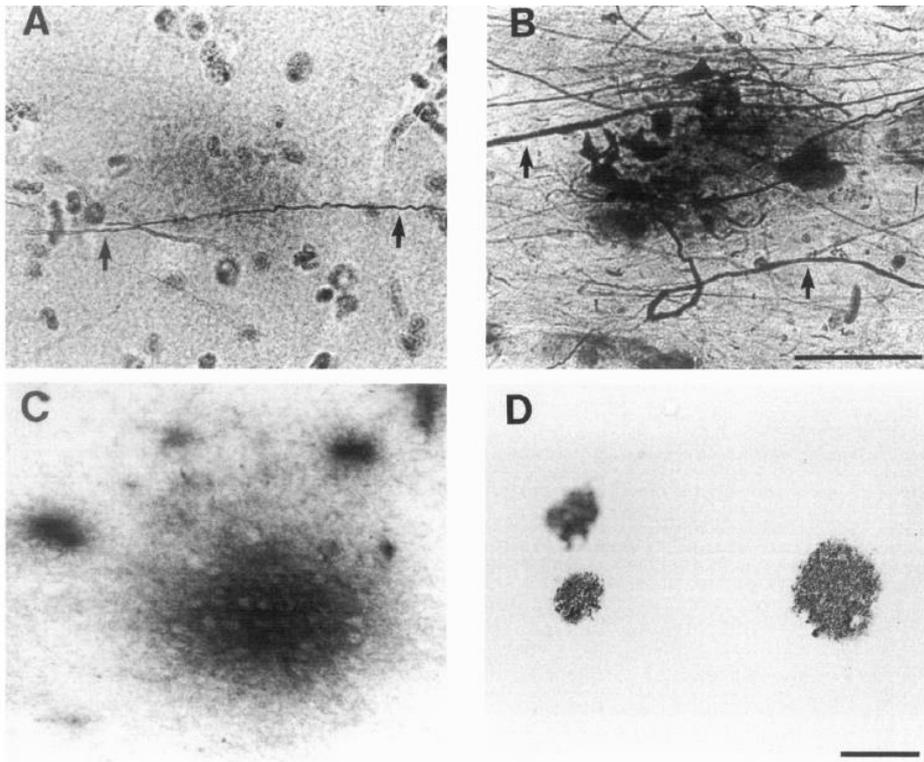


Figure 24 : Différences morphologiques des plaques entre les deux espèces (chien à gauche, Homme à droite) d'après (Cumings et al., 1993)

A : plaque positive à la coloration de Bielschowski dans la région CA1 chez le chien : les fibres sont fines, noires et peu nombreuses.

B : plaque dans la région CA1 dans un cerveau humain : les fibres sont beaucoup plus tordues, épaisses, dystrophiques et nombreuses dans les plaques neuritiques (même échelle que A : 40 μm)

C : plaques immunopositives pour A β dans le cortex entorhinal chez le chien : les plaques sont larges et peuvent dépasser 300 μm de diamètre.

D : plaques immunopositives pour A β dans le cortex entorhinal chez l'Homme : les plaques sont beaucoup plus denses et petites (même échelle que C : 100 μm)

2.3. Tauopathie

a. Description pour la MA

La deuxième lésion caractéristique de la MA est l'accumulation de protéine tau qui peut prendre plusieurs formes (Duyckaerts et al., 2008 ; Escourolle et al., 2009).

Les différents aspects histologiques des modifications du cytosquelette neuronal

L'évolution des modifications du cytosquelette neuronal causée par l'hyperphosphorylation et la polymérisation de la protéine tau a déjà été présentée dans la Figure 7 et le Tableau 1. Nous nous focaliserons donc ici sur l'aspect microscopique des neurones atteints de cette pathologie. En fonction du stade d'évolution de la pathologie tau

et du compartiment neuronal atteint, les termes de vocabulaire et l'aspect microscopique varient.

- Neurones au stade pré-DNF

Il s'agit de neurones pour lesquels la protéine tau hyperphosphorylée est présente dans le cytoplasme **sans s'être polymérisée sous forme de filaments**. L'IHC dirigée vers la protéine tau-phosphorylée mettra en évidence ces neurones. Ils sont appelés **pré-DNF** car ils sont **considérés comme la première phase avant la formation de DNF**.

- Neurones au stade DNF

Il s'agit de neurones pour lesquels le cytoplasme contient une accumulation de filaments hélicoïdaux appariés et de filaments droits qui sont des polymères de protéines tau hyperphosphorylées et d'autres protéines telle que l'ubiquitine (Perl, 2010), pouvant être mis en évidence par colorations argentiques (Tableau 2) ou IHC anti-tau ou anti-ubiquitine. Cette accumulation de filaments peut être observée dans :

- les dendrites distales et segment distal de l'axone, à distance des **plaques séniles** : cela forme un réseau tortueux dans le neuropile. Ces fibres sont appelées **fibres tortueuses** ou filaments du neuropile (« neuropil threads » en anglais).
- les dendrites distales et segment distal de l'axone, autour des **plaques amyloïdes** : cela forme une **couronne neuritique** autour de la plaque. Ces fibres sont appelées **neurites dystrophiques** et ne sont présents que dans les aires corticales où sont présents des corps cellulaires avec DNF.
- le corps cellulaire neuronal et le segment proximal de l'axone, au sein de la substance grise. Ces neurones sont tout simplement désignés sous le terme **DNF**.

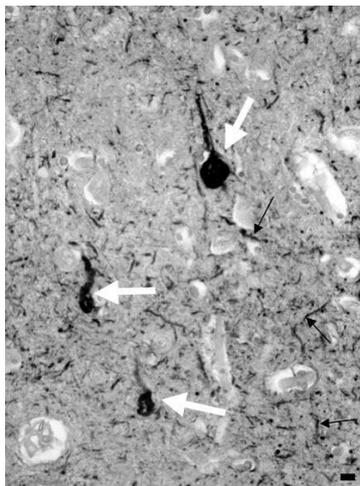


Figure 25 : Coupe d'isocortex cérébral avec marquage par IHC dirigé vers tau mettant en évidence des DNF (corps cellulaires, flèches blanches volumineuses), et des fibres tortueuses ou FT (dendrites ou terminaison axonale, petites flèches noires). Echelle : 20 μ m. D'après (Duyckaerts et al., 2008).

- DNF fantômes

Ces structures sont des **filaments hélicoïdaux appariés extracellulaires** ayant une forme de DNF présents dans le neuropile. Ils correspondraient à la **forme dégénérée** du neurone DNF.

b. Evolution topographique des lésions tau

La distribution des lésions tau suit un pattern assez répétable et stéréotypé. En effet, Braak a décrit 6 stades selon la localisation et la sévérité des lésions tau et ces stades sont étroitement liés à la clinique du patient (Braak, Braak, 1995) (cf. Figure 26 et Figure 27):

Stade 1 : Les premières régions touchées sont les régions transentorhinales

Stade 2 : Extension dans la région transentorhinale et entorhinale, début d'atteinte de l'hippocampe (région CA1).

Ces stades sont cliniquement silencieux.

Stade 3 : progression dans l'hippocampe (CA2, CA3 puis CA4)

Stade 4 : progression vers les amygdales, le thalamus et le claustrum.

Les premiers troubles mnésiques apparaissent et sont responsables de la MCI.

Stade 5 et 6 : atteinte de l'isocortex (encore appelé néocortex) d'abord dans les aires associatives multimodales (région préfrontale et pariéto-temporo-occipitale) puis unimodales et enfin primaire avec atteinte du cortex sensitif et moteur secondaire puis sensitif et moteur primaire au stade terminal.

A ce stade, la maladie d'Alzheimer est installée avec un stade de démence plus ou moins marqué selon l'atteinte.

Il semblerait que les premières hyperphosphorylations de tau débutent dans le locus coeruleus chez les individus dès la **puberté** ou chez les **jeunes adultes de moins de 30 ans** (Braak, Del Tredici, 2011).

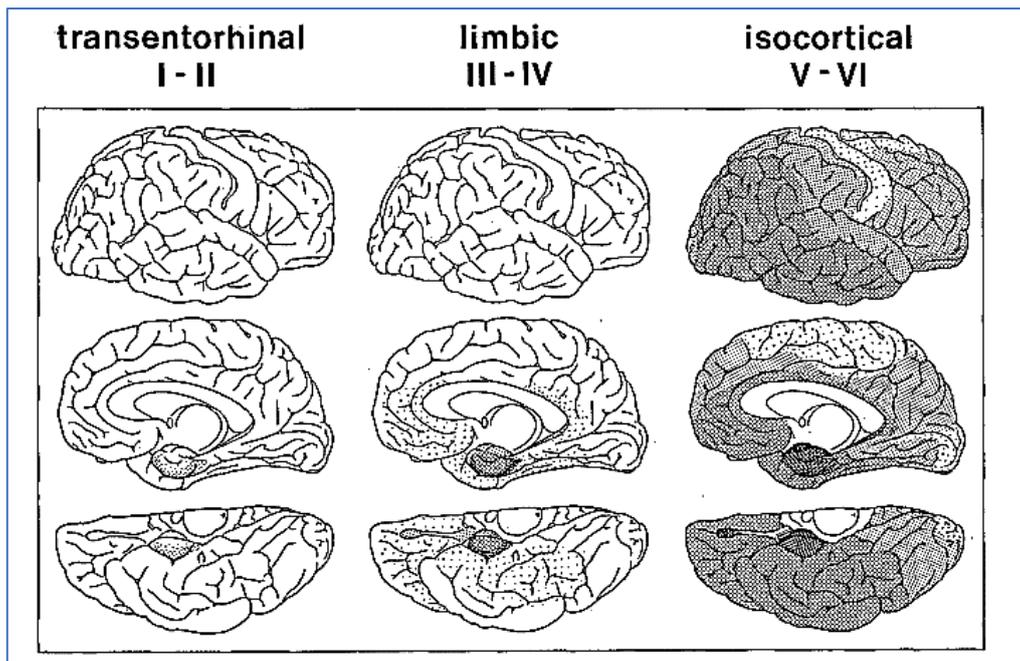


Figure 26 : Schéma récapitulatif représentant le pattern de distribution des NFT et NT selon (Braak, Braak, 1995). Les nuances de gris représentent la densité en DNF.

Stade 1-2 : altérations confinées dans une couche de la région **transentorhinale**

Stades 3-4 : extension dans le **cortex entorhinal** et les couches **externes transentorhinales**

Stades 5-6 : atteinte **isocorticale**

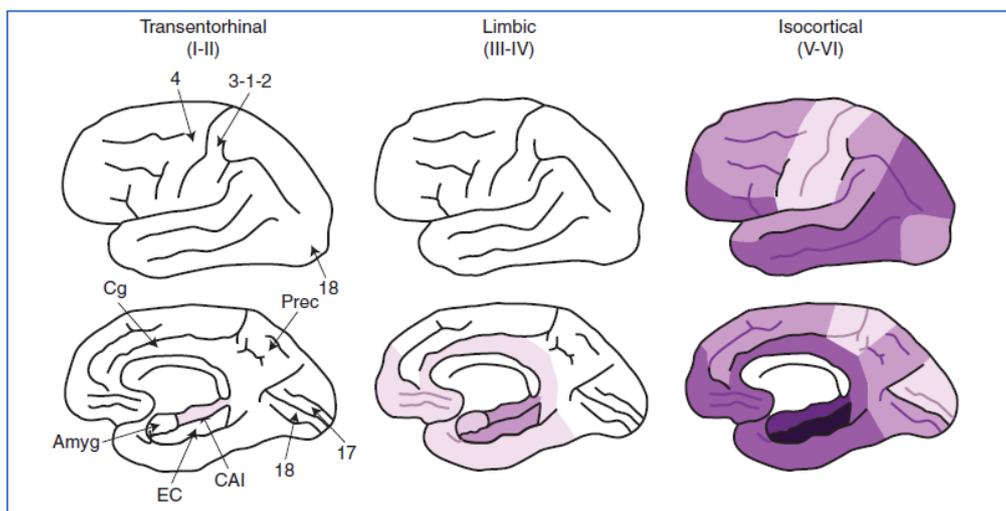


Figure 27 : Schéma récapitulatif de l'évolution spatio-temporelle des DNF.

Plus la nuance de ton est foncée, plus la densité de DNF est élevée. Amyg = amygdale, EC = cortex entorhinal, CA1 = domaine 1 de la corne d'Ammon, Cg = cortex cingulaire, Prec = précunéus, 4 = cortex primaire moteur, 3-1-2 = cortex sensoriel, 17 = cortex visuel primaire, 18 = aire d'association visuelle. D'après (Alberto Serrano-Pozo et al., 2011)

La description précise de la localisation des lésions selon les stades de Braak est décrite dans la Figure 50 (ci-dessus) : Diagramme récapitulatif de l'évolution spatio-temporelle décrite par Braak (Braak, Braak, 1995) en 6 stades. et le Tableau 21 en annexe.

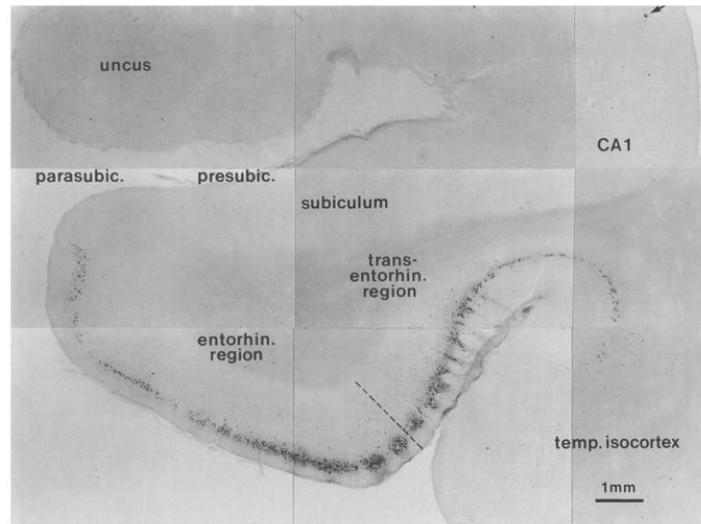


Figure 28 : Coupe histologique explicative des différentes zones encadrant la région entorhinale d'après (Braak, Braak, 1995)

Abbréviations : CA1 : secteur CA1 de la corne d'Ammon, entorhin : entorhinal, parasubic : parasubiculum, presubic : presubiculum, sub : subiculum, temp : temporal, transentorhin : transentorhinal,

Certains cas de MA sont atypiques et ne suivent pas le cadre des stades de Braak. En effet, une classification a été mise en place pour distinguer trois groupes en fonction de l'accumulation des DNF : les cas **typiques**, les cas **épargnant l'hippocampe** ou les cas **touchant particulièrement le système limbique**. Dans une cohorte de 889 cas de MA, 75% étaient typiques, 11% épargnaient l'hippocampe (mais touchait davantage dans les aires corticales) et 14% touchaient majoritairement le système limbique (mais touchait moins les aires corticales).

Les cas épargnant l'hippocampe décèdent plus précocement (72 ans en moyenne) avec d'avantage d'hommes que ceux qui touchent particulièrement l'hippocampe (décès plus tardif en moyenne à 86 ans et touche d'avantage les femmes) (Murray et al., 2011a).

c. Description pour le SDCC

Présence ou non d'une tauopathie chez le chien ?

La présence ou non d'une pathologie tau dans le SDCC est controversée depuis plusieurs années. En effet, peu d'études rapportent la présence de DNF, de fibres tortueuses ou de plaques neuritiques (Uchida et al., 1992 ; Yoshino et al., 1996 ; Papaioannou et al., 2001 ; Schmidt et al., 2015) par rapport à celles qui n'en rapportent pas (Cummings et al., 1993 ; Satou et al., 1997 ; Jerzy Wegiel et al., 1998 ; Head et al., 1998, 2000 ; Nakayama et al., 2004 ; Pugliese, Mascort, et al., 2006 ; Yu et al., 2011 ; Schütt et al., 2016).

Cependant, de plus en plus de preuves sont apportées grâce aux **techniques IHC dirigées contre la protéine tau** qui montrent que le chien présente tout de même une **hyperphosphorylation** de tau (Kuroki et al., 1997 ; Jerzy Wegiel et al., 1998 ; Rofina, Singh, Skoumalova-Vesela, van Ederen, et al., 2004 ; Pugliese, Mascort, et al., 2006 ; Yu et al., 2011 ; Schmidt et al., 2015) **sans précipitation visible aux colorations argentiques classiques, de la même façon que pour les neurones au stade pré-DNF**. Yu *et al.* rapporte notamment une augmentation de l'épitope phosphorylé Ser 396 chez les chiens atteints de SDCC en comparaison avec les chiens contrôles (Yu et al., 2011).

Toutes les études IHC ne rapportent cependant pas d'immunomarquage positif pour tau (Cummings et al., 1993 ; B. J. Cummings et al., 1996 ; Schütt et al., 2016).

Cette divergence de résultats IHC relatifs à la présence ou non d'une pathologie tau chez le chien peut notamment s'expliquer par une différence de sites de phosphorylation entre protéines tau humaine et canine. Bien que la protéine tau de l'Homme et celle du chien sont estimées semblables à 80-90% (Schmidt et al., 2015), une étude réalisée par Wegiel (Jerzy Wegiel et al., 1998) a montré que le Chien présente un **site de phosphorylation de la protéine tau potentiellement différent de celui de la protéine tau humaine**. En effet, les cerveaux de 16 chiens de compagnie (entre 1 et 19 ans, de race variable) ne sont pas immunomarqués par les anticorps AT8 (immunomarqueur tau classiquement utilisé chez l'Homme reconnaissant Ser 202 et Ser 205 de la protéine tau humaine) mais le sont par Tau-1 une fois les protéines tau déphosphorylées (immunomarqueur tau reconnaissant les amino-acides entre 189 et 207 de la protéine tau humaine lorsque Ser 194 et Ser 202 ne sont pas phosphorylées). L'épitope marqué par Tau-1 n'est effectivement pas accessible lorsque celui-ci est phosphorylé, une déphosphorylation est donc nécessaire pour permettre la fixation de Tau-1 à la protéine tau (cf. Tableau 3) (Jerzy Wegiel et al., 1998).

De plus, une autre étude rapporte que la protéine tau canine n'est pas marquée par des anticorps dirigés contre Ser 202 (contrairement à l'Homme), alors que les épitopes Thr 181 et Ser 202 sont marqués (Pugliese, Mascort, et al., 2006). La protéine tau canine ne présente donc pas tous les épitopes phosphorylés de la protéine tau humaine.

Il est donc important d'évaluer les structures primaire, secondaire et tertiaire de la protéine tau canine afin de les comparer à celles de la protéine tau humaine pour pouvoir mettre en place des techniques de détection plus sensibles pour l'espèce canine et évaluer si l'absence de détection de DNF chez le Chien reflète une réalité histologique ou un manque de sensibilité de la technique utilisée.

Pour l'instant, seules deux études ont rapporté la présence de DNF et de fibres tortueuses chez le Chien :

- **l'étude de Papaioannou et al.** a mis en évidence dans 2 cas sur 13 des DNF visibles par coloration argentique de Gallyas et par IHC (anticorps anti-tau et AT8) (Papaioannou et al., 2001). Ces DNF n'étaient cependant pas visibles par coloration argentique de

Bielschowski, ou par IHC avec Tau-2. Les chiens développeraient donc des DNF mais elles seraient plus difficiles à mettre en évidence car elles sont beaucoup moins nombreuses que chez l'Homme et les colorations argentiques et les anticorps n'ont pas la même sensibilité de détection chez le Chien.

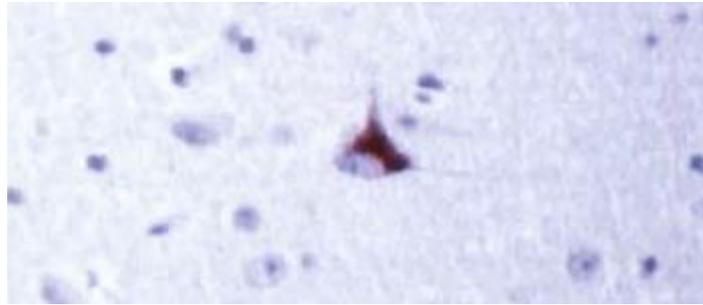


Figure 29 : Visualisation de structures de type DNF chez le chien âgé par IHC (anticorps AT8) dans le cortex cérébral (grandissement x400) d'après (Papaioannou et al., 2001).

- **l'étude de Schmidt** et al. a rapporté la présence de DNF et fibres tortueuses chez 3 chiens sur 24 ainsi que des plaques neuritiques dans la corne d'Ammon de l'hippocampe (Schmidt et al., 2015). Ils ont été détectés par IHC mais aussi par coloration argentique de Gallyas et de Campbell-Switzer. Les DNF étaient long de 10 à 25 μm , de morphologie ronde (majoritairement détecté par IHC avec MC-1) ou spiralée (majoritairement détectés par IHC avec AT100 et anti-pT205, anti-pS422 et AT8). Les fibres tortueuses étaient fragmentées et mises en évidence par AT8 et pS422.

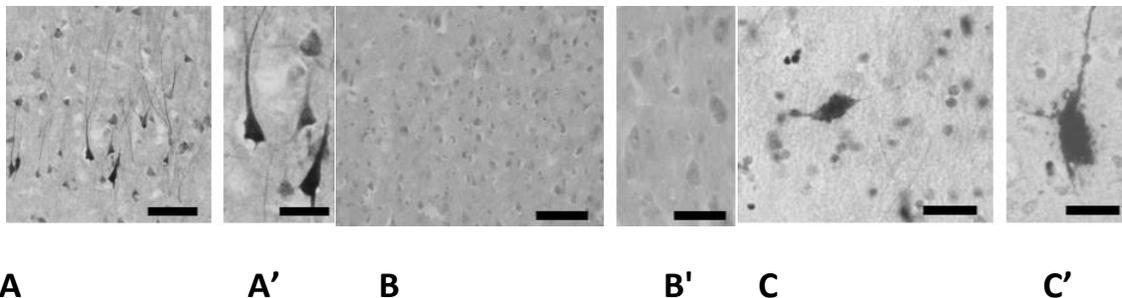


Figure 30 : Visualisation de structures de type DNF grâce à 3 techniques différentes (A : IHC anti pT205, B : Gallyas, C : Campbell-Switzer). La méthode de Gallyas est moins satisfaisante que les autres pour mettre en évidence les DNF chez le chien. (Echelle : A-C : 100 μm , A'-C' : 25 μm) d'après (Schmidt et al., 2015)

Prévalence de l'hyperphosphorylation de tau chez le chien :

Dans l'étude de Wegiel (Jerzy Wegiel et al., 1998), l'intensité de l'immunomarquage (anticorps tau-1 et AT8) est variable selon les chiens : faible chez 3/16 chiens, modéré chez 4/16 chiens, fort à très fort chez 9/16 chiens (soit plus de la moitié). Il y a donc une **forte différence inter-individuelle** mais la protéine tau est présente de façon nette dans 13 cas sur 16 soit 81% des cas.

Yu et al. ont réalisé une étude IHC (anticorps contre l'épitope phosphorylé Ser396) comparative entre des coupes de cerveau de chiens atteints de SDCC et non atteints, et de

cerveaux humains atteints de MA et non atteints (Yu et al., 2011) et rapporte des chiffres similaires : hyperphosphorylation de tau dans 92% des cas (11/12). Ces chiffres sont donc semblables à ceux observés chez l'Homme : 86% des patients entre 47 et 96 ans sont touchés (Braak, Braak, 1991).

Evolution topographique de l'hyperphosphorylation de tau chez le chien

Wegiel et son équipe (Jerzy Wegiel et al., 1998) ont déterminé des stades caractérisant l'évolution et la sévérité de l'immunomarquage tau (anticorps tau-1 et AT8), de manière similaire à ce que Braak a réalisé pour l'Homme.

Stade 1 : immunoréactivité faible seulement dans les fibres mousses du stratum lucidum dans le secteur CA3 et quelques fibres pénétrant dans le hile. Ce pattern n'est présent que chez 3 chiens et **n'est pas corrélé à l'âge.**

Stade 2 :

- Immunoréactivité **forte** des **fibres mousses** (= axones provenant du gyrus denté) **du secteur CA3, CA4 et du hile** dans certaines **zones délimitées** : dans le *stratum lucidum* qui contient les fibres moussues et les dendrites des cellules pyramidales ainsi que dans la *couche pyramidale* qui contient les corps cellulaires et les dendrites des cellules pyramidales.
- Immunoréactivité **faible à modérée** :
 - o Substance grise : dans les **neurones pyramidaux des secteurs CA3 et CA4**, du cortex **entorhinal**, du **néocortex** et de la **substance grise sous corticale**.
 - o Substance blanche : **corps calleux, fornix, substance blanche sous-corticale**

Stade 3 : Immunoréactivité forte à très forte dans l'ensemble des régions mentionnées **précédemment** associé à des **signes de neurodégénérescence** : les fibres mousses deviennent **tortueuses**, les cellules à forte immunoréactivité deviennent réduites et déformées. Une perte d'immunoréactivité est parfois présente signant la mort cellulaire avec dégradation précoce de la protéine tau phosphorylée.

L'étude de Rofina indique une hyperphosphorylation dans le cortex pariétal (anticorps AT8) (Rofina, Singh, Skoumalova-Vesela, van Ederen, et al., 2004) et l'étude IHC de Yu affine la localisation dans les couches corticales avec une fixation importante du marqueur p-tau Ser 396 **dans les couches corticales profondes** (Yu et al., 2011).

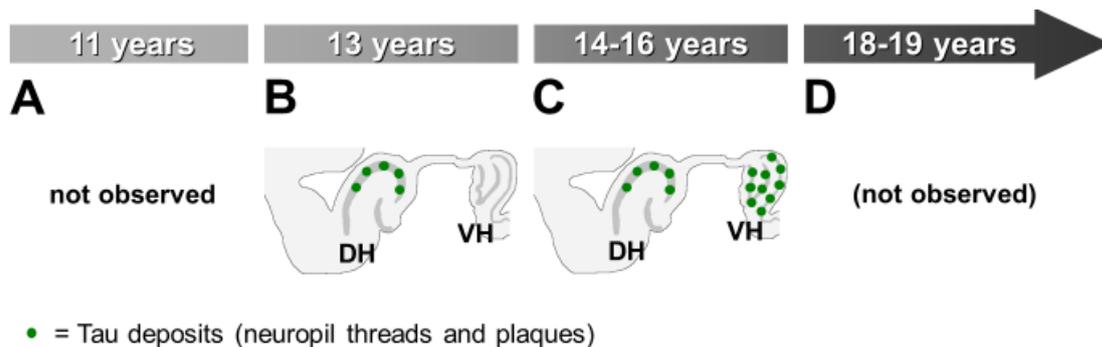


Figure 31 : Evolution topographique de la pathologie tau chez le chien d'après Schmidt.

A : chez les chiens de moins de 11 ans, ni hyperphosphorylation, ni DNF ne sont observés. B : Chez les chiens de 13 ans, les cellules pyramidales de l'hippocampe ventral montrent une agrégation de tau. C : Entre 14 et 16 ans, des DNF et des fibres tortueuses du neuropile ainsi que quelques plaques neuritiques sont visualisées dans l'hippocampe dorsal. Des dépôts tau sont également présents dans les cellules pyramidales. Les autres régions ne semblent pas affectées. D : les dépôts tau chez les animaux de plus de 18 ans n'ont pas été observés (possiblement lié au nombre faible d'animaux atteignant cet âge).

Hyperphosphorylation dans l'hippocampe : propagation de la pathologie tau chez le chien

Dans l'hippocampe, la progression de la pathologie tau suivrait les conductions synaptiques.

Au niveau neuro-histologique, la connectivité suit le schéma suivant (Toni, 2000):

Cellules pyramidales du cortex entorhinal → voie perforante (= axones des cellules pyramidales) → couche moléculaire du gyrus denté (= dendrites apicales des cellules granulaires du gyrus denté et leurs afférences) → **cellules granulaires du gyrus denté** → **fibres moussues** (= axones des cellules granulaires formant le stratum lucidum) → **cellules pyramidales CA3 et CA4**.

Hors, les fibres moussues du gyrus denté qui sont touchées par l'hyperphosphorylation tau au stade 1 innervent uniquement CA3 et CA4 et pas les zones CA1 et CA2 qui elles ne sont pas touchées. **L'extension de la phosphorylation suivrait donc les conductions synaptiques en touchant d'abord les cellules granulaires du gyrus denté pour atteindre ensuite les cellules pyramidales CA3 et CA4.**

De plus, les protéines tau hyperphosphorylées sont absentes des dendrites de la couche moléculaire du gyrus denté. Elles sont également peu présentes dans le péricaryon des cellules granulaires du gyrus denté mais sont en grande quantité dans les projections axonales vers CA3 et CA4. Ainsi, il est probable que **l'hyperphosphorylation de tau se produise en premier dans les fibres moussues du gyrus denté et sporadiquement dans le corps cellulaire des cellules granulaires. La vulnérabilité de cette zone serait expliquée par un déficit en calcinurine qui favoriserait l'hyperphosphorylation de tau (possiblement lié à l'âge et à des facteurs génétiques)** (Jerzy Wegiel et al., 1998).

L'hippocampe est donc bien sujet à une hyperphosphorylation de la protéine tau notamment dans la couche pyramidale de la corne d'Ammon et il est probable qu'elle suive

la connectivité des neurones et soit primitivement présente dans la couche granulaire du gyrus denté.

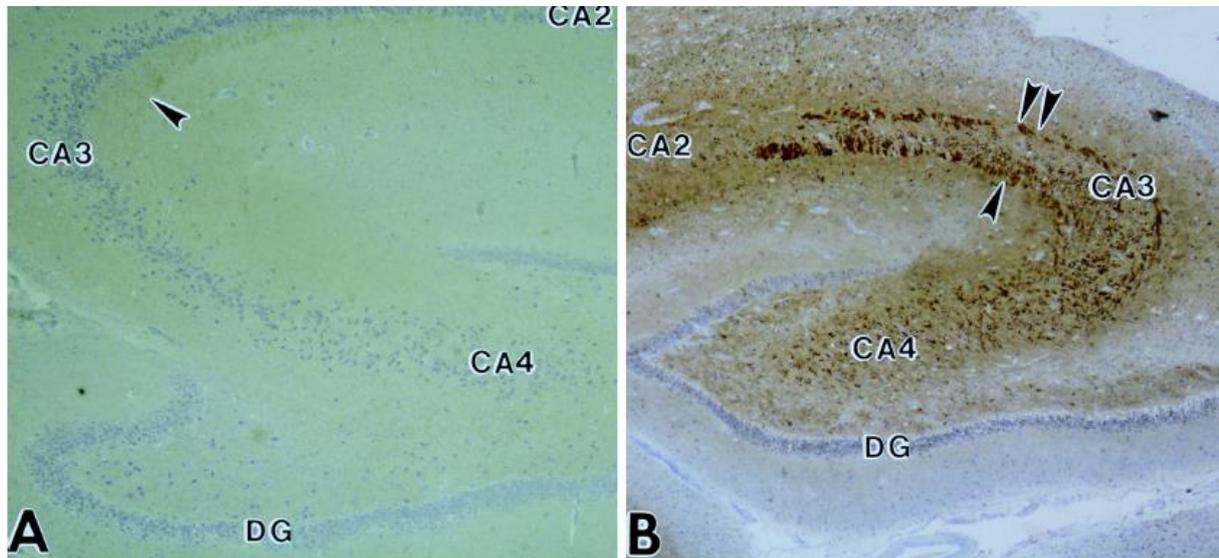


Figure 32 : Corne d'Ammon (CA2, CA3 et CA4) et gyrus denté (DG) chez un chien de 17 ans avec une faible immunoréactivité (marqueur tau-1) (A) et chez un chien de 9 ans avec une forte immunoréactivité (B).

L'immunomarquage est surtout présent au niveau du stratum lucidum (flèche) du secteur CA3, faiblement chez le chien A, fortement chez le chien B. Le chien B montre également un marquage au niveau des neurones pyramidaux de CA3 et CA4 et une diminution de la taille de la corne d'Ammon et du gyrus denté par rapport au chien âgé avec un faible marquage. Illustration d'après (Jerzy Wegiel et al., 1998). Grandissement : x25.

Pathologie tau et neurotoxicité ?

L'hyperphosphorylation de tau détectée par Tau-1 et Ser 396 est associée à des **déformations cellulaires** (tortuosité, rétrécissement des neurones et déplacement du noyau des oligodendrocytes, nécrose neuronale), des **pertes cellulaires** (dans le secteur CA1, dans le cortex pariétal) (Yu et al., 2011) et **anatomiques** (diminution de la taille de l'hippocampe) indiquant une possible cytotoxicité de la protéine tau phosphorylée chez le chien (Jerzy Wegiel et al., 1998).

Hyperphosphorylation et réaction gliale :

L'hyperphosphorylation de tau touche également les cellules gliales d'après Yu (Yu et al., 2011). Selon Wegiel, seuls les oligodendrocytes présentent des anomalies de cytosquelette et les astrocytes et la microglie ne seraient pas touchés (Jerzy Wegiel et al., 1998).

2.4. Perte neuronale et signes de neurodégénérescence

La maladie d'Alzheimer est caractérisée non seulement par des lésions « supplémentaires », c'est-à-dire liées à l'accumulation de protéines tau et amyloïde, elle est

aussi caractérisée par des lésions en « déficit » comme une perte neuronale ou une diminution de la neurogénèse.

a. Description pour la MA

Diminution de la neurogénèse

Une diminution de la neurogénèse est observée dans les modèles murins transgéniques (triples transgéniques portant les gènes mutants APP, PSEN-1 et tau). Les souris mutantes et les souris sauvages présentent une diminution de la neurogénèse avec l'âge. Cependant, les souris mutantes présentent **une diminution de 88% voire une absence totale de neurogénèse dans le gyrus denté de l'hippocampe** à 12 mois par rapport aux témoins (Rodríguez et al., 2008). L'analyse de souris transgéniques APP produisant plus ou moins de peptides A β semble indiquer qu'A β n'est pas le facteur majeur à l'origine de la diminution de la neurogénèse (Pan et al., 2016). Ainsi, la majorité des études réalisées sur des modèles transgéniques ont majoritairement montré une diminution de la neurogénèse (Zhang et al., 2007 ; Rodríguez et al., 2008 ; Pan et al., 2016) même si certains affirment qu'elle serait stimulée (Jin, Galvan, et al., 2004 ; Yu et al., 2009) notamment par des oligomères A β (López-Toledano, Shelanski, 2007).

Cette diminution est **cependant sujette à discussion** en ce qui concerne les études histopathologiques sur les cerveaux issus de patients atteints de MA. En effet, certaines de ces études montrent une atteinte de la neurogénèse (Ziabreva et al., 2006) tandis que d'autres affirment une stimulation (Jin, Peel, et al., 2004).

Une étude post-mortem réalisée sur 20 patients atteints de MA permet d'expliquer les variations observées entre les études. En effet, elle a mis en évidence que **l'état de la neurogénèse varie selon le stade de MA et le stade cellulaire des cellules hippocampales**. Le nombre de cellules souches hippocampales diminue mais le nombre de cellules en phase de prolifération augmente sans variation du nombre de cellules en phases de différenciation/migration. **Il y aurait donc une diminution des cellules souches possiblement compensée par une augmentation de la prolifération sans changement cependant du nombre de neuroblastes en différenciation ou en migration** (Perry et al., 2012). Ces résultats sont confortés par une étude récente sur des souris triple-transgéniques ; les cellules souches sont atteintes mais le nombre de cellules matures entre les souris sauvages et les transgéniques n'est pas changé (Zeng et al., 2016).

Perte neuronale

En plus de l'atteinte de la neurogénèse dans certaines zones spécifiques du cerveau lors de MA, une atrophie neuronale est présente dans différentes régions du cerveau : atteinte du **lobe temporal, frontal, pariétal, du subiculum, du cortex entorhinal, du hile du gyrus denté, des cornes d'Ammon, de l'amygdale, du noyau basal de Meynert, du locus coeruleus et du noyau raphé dorsal et médian** (O'Banion et al., 1994).

Cette perte neuronale suit **relativement le pattern observé pour les DNF** (Gómez-Isla et al., 1997). Dans le lobe temporal, le sulcus temporal supérieur présente un nombre de neurones stable chez les individus contrôles âgés entre 60 et 90 ans alors que les individus atteints de MA montrent une perte de plus de 50% des neurones. De plus, les pertes neuronales sont quantitativement plus importantes que l'accumulation de DNF, contrairement à l'accumulation des plaques séniles qui n'est pas reliée à la perte neuronale ni à l'évolution des DNF ou de la maladie (Gómez-Isla et al., 1997).

En ce qui concerne l'hippocampe, bien qu'il soit rapporté que l'Homme peut présenter une diminution du nombre de neurones dans le subiculum, le hile du gyrus denté (West, 1993) et le CA1 (Simić et al., 1997) avec l'âge, cette perte neuronale est différente de celle observée dans la MA (West et al., 1994 ; Simić et al., 1997 ; Padurariu et al., 2012). En effet, elle est beaucoup plus prononcée dans le CA1 (West et al., 1994 ; Bobinski et al., 1997 ; Rössler et al., 2002) mais aussi le CA3 (Padurariu et al., 2012), le CA4 (Bobinski et al., 1997), le subiculum (Bobinski et al., 1997 ; Rössler et al., 2002) et le fascia denté. Les valeurs sont cependant très variables : une réduction de 23% du nombre de neurones du fascia denté et du subiculum est rapporté dans une étude (Simić et al., 1997) alors qu'une autre affirme une diminution de 77% dans le subiculum, 87% dans le CA1 et 63% dans le CA4, ceci témoignant de la grande variabilité biologique présente.

Perte synaptique

Une perte synaptique est également associée à la MA, visible par IHC grâce à des marqueurs pré- ou post-synaptiques comme la synaptophysine qui est pré-synaptique (Ingelsson et al., 2004a). L'évolution spatio-temporelle observée pour l'atteinte neuronale est également observée pour la perte synaptique. Dans 7 études sur 10, **l'hippocampe** est davantage affecté que les autres régions, dans 14 études sur 16, une diminution des marqueurs synaptiques du cortex **frontal** est rapportée et dans 10 études sur 12 une atteinte du cortex **temporal** par rapport aux individus contrôles est signalée (Honer, 2003).

Parallèlement à la diminution de la densité synaptique, une augmentation de la taille des synapses est remarquée, probablement compensatoire, sauf au stade terminal où une diminution de la taille des synapses finit par se produire (DeKosky, Scheff, 1990).

Cette perte synaptique est corrélée à l'atteinte cognitive et suit la même évolution que l'évolution clinique de la démence (Terry et al., 1991b ; Blennow et al., 1996 ; Ingelsson et al., 2004a).

Le lien entre la pathologie amyloïde, tau et la perte synaptique n'est pas évident mais de plus en plus de preuve sur la synaptotoxicité des oligomères solubles A β sont avancées contrairement aux formes insolubles A β (Ishibashi et al., 2006). On considère actuellement que les oligomères solubles A β et la protéine tau joueraient de concert pour aboutir à une synaptotoxicité (Crimins et al., 2013). En effet, certains auteurs montrent que le nombre de filaments hélicoïdaux appariés est également prédictif d'une atteinte synaptique mais de

façon plus faible que les peptides A β solubles (Lue et al., 1999) bien que certains auteurs ne rapportent pas de lien entre DNF et perte synaptique (Blennow et al., 1996).

Atteinte des neurones des différents systèmes

Il existe chez l'Homme des modifications des systèmes de neurotransmetteurs liées à la MA.

- Le système cholinergique

L'acétylcholine est impliquée dans de nombreux phénomènes cérébraux dont les **performances cognitives, les processus de mémorisation et d'apprentissage** (Everitt, Robbins, 1997). D'un point de vue neuroanatomique, le cortex et l'hippocampe sont majoritairement innervés par le complexe cholinergique du **proencéphale basal** qui contient le septum médial, les bandes diagonales horizontale et verticale de Broca, le noyau basal de Meynert. Les neurones du **septum médial** innervent majoritairement l'hippocampe alors que ceux des bandes diagonales horizontale et verticale se projettent vers le cortex cingulaire antérieur et le bulbe olfactif. Les **neurones du noyau basal de Meynert** projettent dans l'amygdale puis dans le reste du cortex. Le cortex reçoit ses afférences majoritairement du noyau basal de Meynert.

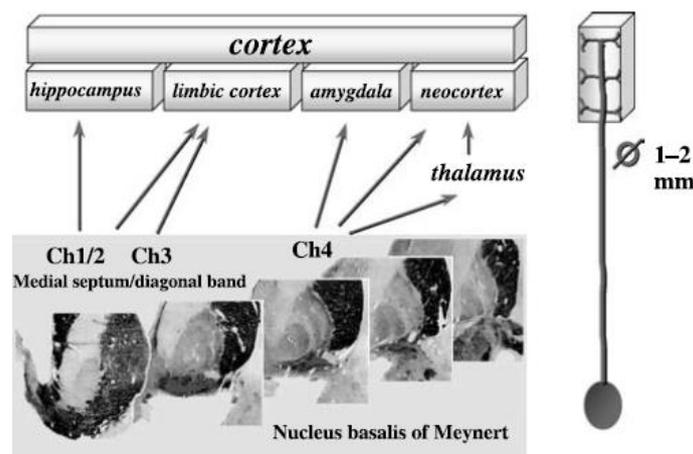


Figure 33 : Schéma explicatif de l'innervation du cortex par le système cholinergique (septum médial, bandes diagonales et noyau basal de Meynert) d'après (Schliebs, Arendt, 2006).

Or, comme mentionné précédemment, ce noyau est sujet à une importante perte neuronale ce qui affecte donc le système cholinergique. Le système cholinergique est atteint sur plusieurs fronts. En effet, le taux d'acétylcholine dans le LCS (Tohgi et al., 1996) mais aussi le taux d'acétylcholinestérase (Perry et al., 1978, 1980) sont significativement diminués chez des patients atteints de MA par rapport aux individus contrôles.

De plus, le **nombre de récepteurs** est fortement diminué dans le cortex cérébral et l'hippocampe chez les patients atteints de MA (Ichimiya et al., 1986). Ce sont surtout les récepteurs nicotinerigiques (Whitehouse et al., 1986) qui sont touchés, les auteurs ne rapportent pas toujours une atteinte des récepteurs muscariniques (Whitehouse et al., 1986 ;

Kellar et al., 1987). Une diminution des récepteurs **nicotiniques** est rapportée dans le noyau basal de Meynert et dans le putamen alors que les récepteurs **muscariniques** le sont dans l'hippocampe et noyau basal de Meynert (Shimohama et al., 1986). Tous les récepteurs nicotiniques (Guan et al., 2000) et muscariniques ne sont pas atteints de la même manière, certains sont atteints préférentiellement. Dans le cortex des patients atteints de MA, ce sont surtout les récepteurs nicotiniques $\alpha 4$ et $\alpha 7$ qui sont impactés avec une diminution d'expression (30% par rapport aux contrôles). Les neurones ayant une forte expression de protéine tau phosphorylée ont une faible expression ou une absence des récepteurs $\alpha 4$ et $\alpha 7$ (Wevers et al., 1999). Pour les récepteurs muscariniques, M2 (pré-synaptique) sont les plus touchés (possiblement à cause de la perte neuronale) dans le cortex et l'hippocampe par rapport à M1 et M3 (post-synaptiques).

Les anomalies du récepteur nicotinique $\alpha 4$ semblent être fortement associées aux anomalies histopathologiques de la MA (plaques séniles et DNF) dans le subiculum et la zone entorhinale (Perry et al., 1995). Il y aurait donc un lien entre la pathologie tau, amyloïde et le dysfonctionnement cholinergique. La protéine tau semblent donc avoir un effet sur les récepteurs nicotiniques. L'accumulation d'A β joue aussi un rôle dans l'atteinte du système cholinergique mais elle n'est pas suffisante pour induire une atteinte du système cholinergique du prosencéphale basal (Laurson et al., 2014). Cependant, A $\beta 42$ semble se fixer au récepteur $\alpha 7$ nicotinique et pourrait participer à la dégénérescence du système cholinergique (Wang et al., 2000).

L'acétylcholine est le principal neurotransmetteur touché dans la MA mais les autres systèmes (GABA, glutamate, dopamine, sérotonine et noradrénaline) sont également atteints.

- Le système glutamatergique

Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur cérébral et est impliqué dans les processus de mémorisation et d'apprentissage. Le glutamate est synthétisé par les mitochondries et stocké dans les neurones glutamatergiques. Une fois libéré dans la synapse, le glutamate n'est pas métabolisé mais absorbé par les cellules gliales puis transformé en glutamine qui elle est recapturée par les neurones glutaminergiques.

Le système glutamatergique possède deux types de récepteurs : des récepteurs ioniques avec des canaux cations : NMDA (N-méthyl-D-aspartate), AMPA (acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique) et le kaïnate, et des récepteurs métabotropes (ce sont des récepteurs couplés à des protéines G dont l'abréviation est mGluR, qui modifient l'excitabilité neuronale et gliale via l'action des sous-unités de la protéine G sur les canaux ioniques de la membrane et sur les messagers secondaires comme l'AMPc) (Francis, 2003).

Les patients atteints de MA montrent des anomalies de ce système de neurotransmission. En effet, une diminution du nombre de neurones glutamatergiques dans l'hippocampe est rapportée par rapport à des patients sains (Kowall, Beal, 1991) ainsi qu'une diminution des niveaux de glutamate dans le cortex frontal et temporal (Procter et al., 1988 ;

Lowe et al., 1990), une diminution du nombre de transporteurs du glutamate (Westphalen et al., 2003) et une diminution de la recapture du glutamate (Harris et al., 1995 ; Scott et al., 2011). Or, une diminution de la recapture du glutamate pourrait augmenter transitoirement dans la synapse le taux de glutamate et diminuer la réserve de glutamate dans les neurones glutamatergiques. Une hypothèse établie par Danysz stipule que l'augmentation chronique des taux de glutamate pourrait être neurotoxique mais aussi entraîner une adaptation du signal de fond à ce niveau de neurotransmetteur plus élevé. La différence entre le taux de glutamate basal et le signal pic entraîne donc une hypostimulation chronique des neurotransmetteurs altérant le système de potentialisation à long terme et donc une diminution de la force de réponse des synapses glutamatergiques contribuant possiblement aux signes cliniques de la MA (Danysz et al., 2000).

Le système cholinergique est sévèrement touché par la MA et ce phénomène pourrait provoquer également des dysfonctions du système glutamatergique car ces deux systèmes sont reliés. En effet, les récepteurs muscariniques et nicotiques activent les neurones pyramidaux glutamatergiques et provoquent la libération de glutamate (Chessell, Humphrey, 1995).

La pathologie amyloïde est reliée à l'atteinte du système glutamatergique puisque les neurones glutamatergiques sont très sensibles *in vitro* aux oligomères pré-fibrillaires A β qui provoquent leur mort cellulaire. Ils sont également davantage sensibles que les neurones GABAergiques (Vazin et al., 2014) et sont sujets à la DNF (Kowall, Beal, 1991).

- Le système GABAergique

GABA est le premier neurotransmetteur inhibiteur du cerveau et joue donc un rôle essentiel dans la balance des neurotransmetteurs cérébraux. Il existe 3 classes de récepteurs GABA : les récepteurs GABA_A, GABA_B et GABA_C. Les récepteurs GABA_A sont majoritaires. Ils sont composés de sous-unités dont la diversité est grande mais ils sont principalement formés par deux sous-unités α et β et une sous-unité γ . Les sous-unités modulent la conformation des canaux chlores présents dans les récepteurs GABA et ont donc une action importante sur l'effet de la stimulation des récepteurs (Rissman et al., 2007).

Environ 90% des neurotransmetteurs hippocampaux sont glutamatergiques. Le restant sont inhibiteurs, dont la majorité GABAergique. Comme mentionné précédemment, les cellules glutamatergiques hippocampales (dans le cortex entorhinal, le CA1/subiculum) sont atteints précocement dans la MA. Le système GABAergique est considéré comme relativement résistant par rapport au système glutamergique dans la MA. En effet, les récepteurs GABA_A sont relativement épargnés. Une diminution faible à modérée des récepteurs dans l'hippocampe est rapportée par certains auteurs chez les patients atteints de MA notamment dans la zone CA1 (Chu et al., 1987 ; Greenamyre et al., 1987). Les sous-unités restent elles-aussi peu touchées mais le nombre de certaines sous-unités est tout de même modérément réduit : α 1, α 5 et β 3, notamment dans l'hippocampe (cortex entorhinal, CA1, cortex périrhinal) (Mizukami et al., 1998 ; Howell et al., 2000). Une très faible diminution des

sites de liaison GABA est présente dans la MA. Cependant, même si les impacts sur le système GABAergique sont très faibles quantitativement, la modification des sous-unités et la composition des récepteurs peut modifier leur réponse et provoquer des altérations compensatoires dans les sous-unités voisines (Rissman et al., 2007).

- Le système dopaminergique

La dopamine est un neurotransmetteur impliqué dans le contrôle des mouvements volontaires, l'humeur et le renforcement positif. Les neurones dopaminergiques sont majoritairement situés dans le mésencéphale et chaque aire se projette dans différentes parties du cerveau avec une action différente. Deux voies dopaminergiques majoritaires existent (Bordet, 2003 ; Martorana, Koch, 2014) :

- **la voie nigro-striatale**, impliquée dans le contrôle des **mouvements volontaires** et qui naît dans la substance noire et qui se projette vers le striatum,
- **la voie méso-corticolimbique** impliquée dans la **mémoire de travail, la concentration, le renforcement positif et l'addiction**, qui naît de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et qui se projette vers le cortex notamment frontal, l'hippocampe et le noyau accumbens.

Le système dopaminergique est également touché par la MA, avec une diminution de l'expression des récepteurs dopaminergiques plus ou moins forte selon leur sous-type (en particulier le sous-type D2) dans le cortex frontal, temporal et l'hippocampe (Joyce et al., 1998, p. 199 ; Kemppainen et al., 2003 ; Kumar, Patel, 2007). Une diminution de l'expression des transporteurs de dopamine (DAT) dans le noyau accumbens est également rapportée (Murray et al., 1995 ; Joyce et al., 1997). Une étude sur les souris transgéniques a également montré une perte neuronale au niveau de l'ATV associée à une diminution des niveaux de concentration de la dopamine dans l'hippocampe et le noyau accumbens (Nobili et al., 2017).

La MA provoque donc des dysfonctionnements du système dopaminergique qui se traduisent par l'apparition de signes cliniques. En effet, l'atteinte du système dopaminergique, en particulier la voie nigro-striatale, est possiblement à l'origine de signes extrapyramidaux observés chez les patients atteints de MA. L'apparition de ces signes est de mauvais pronostic car ils sont indicateurs d'un déclin cognitif rapide (Portet et al., 2009 ; Martorana, Koch, 2014).

De plus, l'administration de dopamine ou d'agonistes de la dopamine chez la souris transgénique permet de restaurer une partie des fonctions de mémoire et d'apprentissage, confirmant l'implication de la dopamine dans les signes cliniques cognitifs (Ambrée et al., 2009; Guzmán-Ramos et al., 2012).

- Le système sérotoninergique

La sérotonine est un neurotransmetteur impliqué dans diverses fonctions comme la régulation de la température, le sommeil, l'humeur, l'appétit ou encore la douleur. Il est synthétisé par les noyaux du raphé du tronc cérébral (raphé dorsal et raphé médian) qui se projettent ensuite vers l'hippocampe et les régions corticales notamment frontales.

La MA touche également le système sérotoninergique puisqu' une diminution des concentrations en sérotonine (Reinikainen et al., 1988), de la libération endogène de sérotonine et de la recapture de la sérotonine est observée, marquant un déficit présynaptique sérotoninergique important chez les patients atteints de MA. Ces anomalies se développent dans le lobe frontal et temporal mais sont le plus marquées dans le lobe temporal avec une diminution d'au moins 55% (Palmer et al., 1987). Une diminution du nombre de récepteurs sérotoninergiques d'au moins 40% est constatée dans le cortex entorhinal (CA1, CA3, gyrus denté) (Jansen et al., 1990) le néocortex, et l'amygdale (Cross et al., 1984, p. 198).

L'altération du système sérotoninergique joue un rôle dans les signes cliniques de la MA et participe à l'anxiété et aux troubles du comportement de ces patients (Rodríguez et al., 2012).

- Le système noradrénergique

La noradrénaline est un neurotransmetteur impliqué dans l'attention, la mémoire de travail et l'apprentissage par la peur. Elle est synthétisée par les neurones noradrénergiques dans le locus coeruleus qui se projettent dans l'ensemble du cerveau. Elle possède la même voie de synthèse que la dopamine qui est son précurseur. La noradrénaline est donc logiquement touchée étant donné que le système dopaminergique l'est également. Après sa synthèse, la noradrénaline est relarguée dans la synapse et se fixe à plusieurs types de récepteurs α_1 , α_2 et β adrénergiques (tous post-synaptiques sauf α_2 qui a un rôle de rétrocontrôle). Elle est ensuite dégradée par des enzymes telles que la COMT (catechol-O-methyltransferases) ou la MAO (monoamine oxidase). Elle est recapturée par un transporteur Na/K.

Etant donné la dégénérescence neuronale observée dans le locus coeruleus liée à l'accumulation de DNF, le système noradrénergique est donc précocement impliqué dans la MA (Mann et al., 1984). En effet, une importante perte des neurones noradrénergiques est présente dans le locus coeruleus (Förstl et al., 1994 ; Matthews et al., 2002) associée à une diminution des transporteurs recapturant la noradrénaline (Tejani-Butt et al., 1993 ; Gulyás et al., 2010).

Les niveaux de noradrénaline mesurés sont variables, parfois augmentés, normaux ou diminués. Ces résultats non concordants sont possiblement dus à un phénomène de compensation de la perte neuronale (Gannon et al., 2015). En effet, une augmentation du métabolisme de la noradrénaline a été observée ainsi qu'une expression normale à augmentée de certains récepteurs et le développement de dendrites et de projections axonales vers des régions périphériques à celles présentant des pertes neuronales (Szot et al., 2000).

Le système noradrénergique est donc touché par la MA mais il semble limité par un phénomène de compensation. Les dysfonctionnements noradrénergiques exacerbent grandement la progression de la MA (Marien et al., 2004 ; Heneka et al., 2006).

b. Description pour le SDCC

Diminution de la neurogenèse

La neurogénèse est diminuée notamment dans l'hippocampe de façon significative chez le chien âgé par rapport au chien adulte. Hwang a mis en évidence une diminution de la doublecortine de près de 80% chez chien âgé dans le **gyrus denté de l'hippocampe par rapport au chien adulte** (Hwang et al., 2007). La doublecortine est une protéine associée aux microtubules spécifiquement exprimée dans les précurseurs neuronaux, utilisée comme marqueur de neurogenèse (Brown et al., 2003). Une autre étude rapporte même une diminution jusqu'à 96% dans l'hippocampe (Pekcec et al., 2008). De nouveaux neurones sont normalement produits à partir des cellules localisées dans la zone sous-granulaire du gyrus denté de l'hippocampe. Cependant, chez le chien âgé (à partir de 13 ans), la neurogenèse est fortement diminuée par rapport aux jeunes, ce qui impacte la capacité d'apprentissage et de mémorisation (Siwak-Tapp et al., 2007). La diminution de la neurogenèse dans **l'hippocampe** est donc possiblement impliqué dans les déficits cognitifs.

La diminution de la neurogénèse n'est pas liée à l'accumulation de plaques diffuses selon (Pekcec et al., 2008).

Perte neuronale

Des **pertes neuronales importantes liées à l'âge**, notamment localisées dans **l'hippocampe**, sont décrites chez le chien. Une étude mesurant le nombre de neurones dans l'hippocampe par une méthode stéréologique non biaisée a montré que les chiens âgés ont une perte de 30% des neurones dans le hile du gyrus denté par rapport aux jeunes chiens. Cette étude ne rapporte aucune autre différence significative dans les autres domaines de l'hippocampe et du cortex entorhinal (Siwak-Tapp et al., 2008) contrairement à Yu qui rapporte une perte neuronale dans la zone du **CA1** (Yu et al., 2011).

En plus de l'atteinte de l'hippocampe, le **cortex est généralement atrophié** notamment dans le cortex **pariétal** (Yu et al., 2011) chez les chiens atteints de SDCC. Le **cervelet** est également touché par des pertes neuronales (cellules de Purkinje et cellules granulaires). Il est intéressant de noter que la perte neuronale des cellules de Purkinje est corrélée à l'atteinte cognitive (Pugliese et al., 2007).

Ces pertes neuronales sont potentiellement liées à des phénomènes d'apoptose chez le vieux chien. En effet, l'apoptose semble affecter les neurones et les astrocytes de la substance grise et les oligodendrocytes de la substance blanche. L'apoptose n'est cependant pas corrélée aux plaques amyloïdes chez le Chien mais est corrélée à l'atteinte cognitive (Kiatipattanasakul et al., 1996).

Atteinte des neurones des différents systèmes de neurotransmission

En plus de la perte neuronale globale, certains systèmes de neurotransmission sont particulièrement touchés chez le chien âgé de la même façon que chez l'Homme. Ces altérations sont beaucoup moins documentées que chez l'Homme mais le système

cholinergique, GABAergique, sérotoninergique et noradrénergique sont modifiés avec l'âge et/ou l'apparition de signes cognitifs dans l'espèce canine.

- Le système cholinergique

Un dysfonctionnement du système cholinergique a été mis en évidence par observation du nombre de neurones cholinergiques dans le prosencéphale basal chez le chien. En effet, le comptage par méthode stéréologique non biaisée des neurones portant le récepteur p75(NTR) (récepteur exprimé par les neurones cholinergiques) a été réalisé dans une étude en 2012 (Insua et al., 2012). Cette étude a mis en évidence une perte de 20% du nombre de neurones cholinergiques des chiens souffrant de troubles cognitifs par rapport aux jeunes chiens et aux chiens âgés sans troubles cognitifs. **Le système cholinergique du prosencéphale basal, contenant la majorité des neurones cholinergiques chez l'Homme, est donc affecté également chez les chiens atteints de SDCC.**

De plus, la scopolamine est un antagoniste compétitif de l'acétylcholine qui, à dose faible, affecte uniquement la mémoire de travail (Araujo et al., 2004). Or, les chiens âgés sont plus sensibles à ses effets que les jeunes pouvant indiquer **une atteinte du système cholinergique chez le chien âgé**. A l'inverse, l'utilisation d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase comme la phenserine, améliore les performances cognitives d'apprentissage et de mémoire chez les chiens âgés par rapport au groupe placebo. **Les déficits de mémorisation observés avec l'âge chez le chien sont donc possiblement dus à un déficit cholinergique** (Araujo et al., 2005 ; Araujo, Nobrega, et al., 2011).

Cependant, l'hypothèse de l'implication du système cholinergique dans le SDCC est mise en défaut dans une étude qui rapporte une diminution de la densité de l'acétylcholine estérase dans les cellules granulaires du cervelet. Cette diminution est néanmoins corrélée à l'âge et non pas aux signes cliniques, l'hypoactivité cholinergique n'aurait alors pas d'influence clinique (Pugliese et al., 2007).

- Le système GABAergique

Comme chez l'Homme, le système GABAergique est affecté chez le chien âgé. La topographie des différents interneurons GABA étant la même que chez l'Homme, Pugliese et al. ont mis en évidence **une perte des interneurons GABA dans le cortex préfrontal des chiens âgés** de 8 à 15 ans. L'étude réalisée par Pugliese et al. ne permet par contre pas de savoir si le nombre de neurones GABA des chiens âgés avec SDCC est réduit par rapport aux chiens sans troubles cognitifs.

En outre, **la perte neuronale est spécifique de certains interneurons GABA**. En effet, ce sont surtout les neurones exprimant la **calbindine**, qui sont touchés alors que les neurones exprimant la parvalbumine et la calrétinine ne semblent pas atteints (Pugliese et al., 2004). Hwang et al. rapportent également que le nombre de neurones exprimant la parvalbumine dans le CA1 et le gyrus denté de l'hippocampe n'est pas diminué chez le chien âgé (Hwang, Yoon, Yoo, Li, Sun, et al., 2008). Une diminution des neurones à parvalbumine est cependant

rapportée dans le cortex frontal de chiens atteints de SDCC dans une autre étude alors que les neurones à calbindine ne sont seulement détectés que dans le cervelet (Sisó et al., 2003). La calbindine pourrait donc être impliquée dans la dégénérescence neuronale et pourrait expliquer la différence de résistance entre les types d'interneurones GABA mais les études sur le sujet ne sont pas toutes unanimes.

Enfin, une **diminution de la synthèse de GABA** (mise en évidence par une baisse de la décarboxylase 67 de l'acide glutamique qui est l'enzyme limitante pour la synthèse de GABA) a été observée **chez les chiens de plus de 10 ans dans l'hippocampe et notamment le CA1** par rapport aux jeunes chiens (Hwang, Li, Yoo, Choi, Lee, et al., 2008).

Des dysfonctionnements du système inhibiteur GABA sont donc présent chez le chien âgé, qu'il soit ou non atteint de troubles cognitifs. Il est probable, étant donné l'importance quantitative et qualitative de ce système de neurotransmission, que ces anomalies aient un impact sur la fonction cognitive canine tout comme chez l'Homme.

- Le système sérotoninergique

Des perturbations du système sérotoninergique **chez les chiens de plus de 8 ans** sont aussi constatées, se traduisant notamment par la **diminution des récepteurs sérotoninergiques** en particulier dans le cortex **frontal**. Une corrélation négative a été montrée entre le marqueur des récepteurs sérotoninergiques dans la région fronto-corticale droite et l'âge (Peremans et al., 2002).

L'immunomarquage de la tryptophane hydroxylase (précurseur limitant de la sérotonine) a permis de montrer une perte des neurones sérotoninergiques chez les chiens âgés, **cette perte est 33% plus importante chez les chiens présentant des dépôts amyloïdes** dans le gyrus proreus (cortex préfrontal). A l'inverse, aucune différence significative n'est notée entre les jeunes chiens et les chiens âgés non atteints de pathologie amyloïde corticale (Bernedo et al., 2009). Il n'est pas établi si la pathologie amyloïde joue un rôle dans le dysfonctionnement GABA ou inversement, ou encore si les deux phénomènes surviennent parallèlement.

Une diminution du nombre de neurones sérotoninergique est ainsi constatée avec l'âge chez le chien bien que le lien avec le SDCC ne soit pas clairement établi.

- Le système noradrénergique

Des pertes neuronales noradrénergiques sont constatées dans le locus coeruleus des chiens âgés présentant des troubles cognitifs. A l'inverse, aucune différence n'est notée entre les chiens normaux âgés ou jeunes. Une corrélation négative a été trouvée entre le nombre de neurones noradrénergiques et l'étendue des dépôts amyloïdes dans le cortex préfrontal. De la même façon que pour le système sérotoninergique, **il n'est pas établi si la pathologie amyloïde joue un rôle dans le dysfonctionnement noradrénergique ou inversement, ou encore si les deux phénomènes surviennent parallèlement** (Insua et al., 2010).

Le chien présente donc des dysfonctionnements synaptiques avec une altération dans l'équilibre des neurotransmetteurs, que ce soit l'acétylcholine, la noradrénaline, la sérotonine ou GABA. Le chien présente donc une atteinte similaire à l'Homme des systèmes de neurotransmetteurs, certains ayant montré une corrélation non pas avec l'âge mais avec le dysfonctionnement cognitif. Quelques corrélations ont également été mises en évidence avec l'accumulation de peptides A β sans pour autant pouvoir conclure sur la nature du lien existant entre les deux.

2.5. Autres lésions : dommages oxydatifs et activation gliale

a. Description pour la MA

Dommages oxydatifs

Avec l'âge, de plus en plus de **radicaux libres sont produits** provoquant des dommages oxydatifs aux protéines, aux lipides et aux nucléotides, pouvant à terme induire un dysfonctionnement neuronal et la mort cellulaire. Les systèmes antioxydants sont moins efficaces avec l'âge mais aussi lors de MA.

En effet, les études montrent une accumulation des produits d'oxydation des **protéines** (dérivés carbonyles) dans le **cortex frontal** et **une diminution d'activité des enzymes sensibles à l'oxydation comme la glutamine synthétase** (Smith et al., 1991). Une **diminution des acides gras polyinsaturés associée à une accumulation des produits de peroxydation lipidique** (comme le 4-HNE ou hydroxynonenal) est également rapportée dans **l'hippocampe, l'amygdale** et le **gyrus parahippocampal**, correspondant aux régions les plus altérées au niveau histopathologique (Markesbery, Lovell, 1998). Ce phénomène est également visible dans le LCS (Montine et al., 2002). Les produits d'oxydation de **l'ADN** sont aussi présents dans le cerveau de patients atteints de MA, notamment le 8-OhdG ou 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine qui est augmenté dans le LCS (Lovell, Markesbery, 2001).

Le peptide A β jouerait un rôle en ayant une action oxydative. Ceci a été mis en évidence in vitro par l'exposition de cultures neuronales hippocampales au peptide A β 42 exogène (augmentation de 158% des marqueurs d'oxydation protéique par rapport aux cellules contrôles) et grâce à des nématodes transgéniques exprimant A β 42 (augmentation de 176% des marqueurs d'oxydation protéique par rapport aux nématodes contrôles). **Cette action oxydative semble dépendante de la structure primaire de A β et de la présence de certains acides aminés** comme la méthionine 35, puisque le peptide A β 42 avec un substitut de la méthionine n'a pas d'action oxydative (Yatin et al., 1999). **De plus, les marqueurs de stress oxydatif sont fortement associés à la présence de forme amyloïde fibrillaire** (les plaques diffuses ne sont pas concernées) (Matsuoka et al., 2001) et leur localisation correspond à celle **des plaques séniles et DNF** (Hensley et al., 1995). Le peptide A β semble donc jouer un rôle important dans les dommages oxydatifs que subissent les neurones dans la MA.

Activation gliale

En plus des dommages oxydatifs, le cerveau de patients atteints de MA présente des signes d'inflammation : davantage d'astrocytes réactionnels et de cellules microgliales activées sont observés chez les patients atteints de MA selon (Serrano-Pozo et al., 2013); de plus, l'hyperréactivité gliale semble être précoce puisqu'elle est déjà présente au stade MCI (Vehmas et al., 2003). Les astrocytes ne réagissent pas de la même manière selon leur localisation : leur nombre augmente autour des plaques (astrocytose) alors qu'il diminue (atrophie astrocytaire) à distance d'elles (Frautschy et al., 1998 ; Olabarria et al., 2010).

Une co-localisation des cellules microgliales activées et des plaques amyloïdes est souvent observée, qu'elle soit ou non associée à la présence de neurites dystrophiques (Pike et al., 1995). Le peptide A β pourrait donc jouer un rôle dans l'activation gliale. **L'hyperréactivité gliale est majoritairement présente dans les dépôts compacts par rapport aux dépôts amyloïdes diffus** (Itagaki et al., 1989).

Il semblerait également que l'hyperactivation gliale facilite l'action d'A β . La neurotoxicité du peptide A β a été testée sur des cultures de neurones mésencéphaliques et corticaux, en présence ou non de cellules microgliales. Lorsque la concentration en peptides A β est faible, la neurotoxicité n'est observée que pour les neurones cultivés en présence des cellules microgliales. Les cellules gliales semblent donc être des médiateurs de la pathologie amyloïde. **Cependant, contrairement à l'évolution du peptide A β qui présente un plateau, l'évolution de l'hyperréactivité gliale est linéaire et parallèle à celle des DNF** (Ingelsson et al., 2004b ; Serrano-Pozo et al., 2013). **La réaction gliale semble donc également liée à la pathologie tau.**

b. Description pour le SDCC

Dommages oxydatifs

Comme chez l'Homme, le chien produit des **radicaux libres susceptibles de porter atteinte aux protéines, aux lipides et aux nucléotides**, ce qui engendrerait un dysfonctionnement neuronal voire une mort neuronale.

Les **groupes carbonyles**, reflet de l'oxydation des protéines, sont augmentés chez le chien âgé (Head et al., 2002 ; Skoumalova, 2003) et sont associés à une **diminution d'activité des enzymes anti-oxydantes** (comme la glutamine synthétase ou la glutathion synthétase dans le cortex préfrontal ou encore la superoxide dismutase ou SOD) (Kiatipattanasakul et al., 1997 ; Head et al., 2002). Plus de la moitié des neurones chez le jeune chien possèdent en effet des SOD alors que seulement 10 à 50% des chiens âgés de plus de 9 ans présentent des SOD. Les SOD sont retrouvées au niveau des neurites dystrophiques des plaques séniles et dans les astrocytes périphériques réactionnels ainsi qu'au niveau des lésions d'AAC mais pas dans les lésions de plaques diffuses (Kiatipattanasakul et al., 1997) . Un autre auteur rapporte à l'inverse une augmentation des SOD dans la région CA1 de l'hippocampe chez le chien âgé par rapport au jeune chien (Hwang, Yoon, Yoo, Li, Choi, et al., 2008).

Les produits de la peroxydation des lipides (**4-HNE** (Papaioannou et al., 2001 ; Rofina, Singh, Skoumalova-Vesela, van Ederen, et al., 2004 ; Rofina et al., 2006 ; Hwang, Yoon, Yoo, Li, Choi, et al., 2008), **lipofuscine** (Rofina et al., 2006), **pigments lipofuscine-like** (Rofina, Singh, Skoumalova-Vesela, van Ederen, et al., 2004) ou encore **malondialdéhyde** (Head et al., 2002)) sont aussi accrus chez le vieux chien notamment dans le cortex **préfrontal** (Head et al., 2002).

Enfin, les nucléotides (8OHdG) subissent également des dommages oxydatifs avec l'âge (Rofina et al., 2006 ; Cotman, Head, 2008). Une partie des radicaux libres responsables de l'oxydation est produite par les mitochondries. Or, **les mitochondries produisent plus de radicaux libres chez le chien âgé par rapport au jeune chien** (Tomic et al., 2009).

L'oxydation des différents composants cellulaires est accrue avec l'âge mais elle l'est encore davantage lors de dysfonctionnement cognitif. En effet, **l'augmentation des produits de l'oxydation et la diminution de l'activité des enzymes anti-oxydantes est corrélée avec l'altération des fonctions cognitives** (Skoumalova, 2003 ; Rofina, Singh, Skoumalova-Vesela, van Ederen, et al., 2004 ; Rofina et al., 2006 ; Opii et al., 2008) notamment de **l'aire frontale** (apprentissage spatial). Par exemple, les marqueurs de l'oxydation des lipides (pigments lipofuscine-like) sont augmentés de 250%, les dérivés carbonyles sont augmentés de 438% et la vitamine E jouant un rôle protecteur anti-oxydant est diminuée de 34% chez les animaux atteints de SDCC par rapport aux animaux de même âge sans atteinte cognitive (Skoumalova, 2003).

De plus, l'administration d'antioxydants chez le chien par voie orale permet d'améliorer la perte neuronale de 18% (Siwak-Tapp et al., 2008) et permet également d'améliorer les déficits cognitifs (Cotman, Head, 2008).

La charge amyloïde ne semble pas être corrélée aux dommages oxydatifs (Head et al., 2002) mais Rofina et al. ont tout de même montré une corrélation entre la quantité de peptides A β et celle de HNE et de lipofuscine (Rofina, Singh, Skoumalova-Vesela, van Ederen, et al., 2004). Papaioannou et al. ont quant à eux montré que les produits de peroxydation lipidique (HNE) sont présents au niveau des plaques séniles et des dépôts AAC positifs

- *Activation gliale*

Chez le chien, une **réaction des cellules gliales** est également décrite. En effet, une **augmentation du nombre de cellules microgliales** est rapportée par plusieurs études d'IHC (Rofina et al., 2003) dans le **cortex frontal** et **l'hippocampe** ventral chez le chien âgé (Schmidt et al., 2015), plus précisément dans le **gyrus denté** (Hwang, Lee, Li, Yoo, Choi, et al., 2008) et la substance blanche sous-corticale (Uchida et al., 1992). En plus d'une modification quantitative, une atteinte qualitative de la microglie est notée avec un aspect hypertrophié dans le gyrus denté (Hwang, Yoon, Yoo, Li, Sun, et al., 2008).

En plus d'une microgliose, une **augmentation avec l'âge de la fixation des marqueurs astrocytaires** est également citée, associée à une **hyperréactivité astrocytaire** (Uchida et al., 1992 ; Shimada et al., 1992 ; Papaioannou et al., 2001 ; Schmidt et al., 2015 ; Ozawa et al.,

2016). La réaction astrogliale semble donc faire partie du vieillissement chez le chien selon (Shimada et al., 1992 ; Ozawa et al., 2016). Elle est notamment décrite dans les noyaux sous-corticaux et le noyau central du cervelet, certains noyaux du tronc cérébral, la substance grise de la moelle spinale, le thalamus, le cortex cérébral et cérébelleux ainsi que l'hippocampe et la substance blanche cérébelleuse (Shimada et al., 1992).

Plusieurs arguments semblent montrer que l'activation gliale serait associée aux dépôts amyloïdes et/ou à la pathologie tau. Une **réaction astrocytaire et microgliale est décrite au sein des dépôts amyloïdes A β et pyroglutamylés du cortex frontal** (Schmidt et al., 2015). De plus, la sévérité de la réaction astrocytaire serait parallèle à celle des stades de Satou (Uchida et al., 1992). Les dépôts amyloïdes seraient donc associés à une réaction inflammatoire. Cependant, une autre étude indique que les plaques amyloïdes diffuses n'ont pas de rapport nettement établi avec la réaction microgliale (Rofina et al., 2003). Schmidt et al. rapportent une corrélation spatiale entre les structures présentant une hyperphosphorylation de tau (structures AT8 positives) et les astrocytes réactionnels. La relation avec les cellules microgliales est moins forte (Schmidt et al., 2015). L'hyperphosphorylation de tau semble donc associée à la réaction gliale chez le chien.

Peu d'études analysent la corrélation entre le déficit cognitif chez le chien et la présence de réactions inflammatoires, mais **la réaction astrocytaire** (Pugliese, Geloso, et al., 2006 ; Ozawa et al., 2016) **et microgliale** (Ozawa et al., 2016) **a été mentionnée comme corrélée avec le déficit cognitif associé au SDCC.**

3. Comparaison lésionnelle de la MA et du SDCC : bilan et discussion

Les paragraphes précédents ont permis de mettre en évidence de nombreuses similarités entre la PMA chez l'Homme et le vieillissement ou le SDCC chez le chien. Cependant, étant donné que les études portent majoritairement sur des chiens âgés et non pas des chiens âgés ayant des dysfonctions cognitives, il est difficile de comparer directement SDCC et MA. De plus, le diagnostic de la MA est beaucoup plus précis que chez le chien que ce soit ante ou post mortem. Le diagnostic de SDCC est rarement posé dans la littérature. Le plus souvent sont considérés comme atteints de SDCC, les chiens ayant des signes cognitifs sans anomalie de l'examen clinique pouvant expliquer ces symptômes. Malgré cette difficulté, des points communs histopathologiques ont pu être mis en évidence.

3.1. SDCC et plaques amyloïdes matures ?

Le chien comme l'Homme présente une accumulation de peptides A β , ce peptide étant **homologue à presque 100%**. Ce peptide s'accumule sous forme de plaque diffuse, sénile et sous forme d'AAC dans les deux espèces avec une répartition A β 42 et A β 40 similaire (A β 42 majoritaire dans les plaques diffuses et A β 40 majoritaire dans les plaques séniles et d'AAC).

Cependant, la fréquence et la morphologie de ces plaques présentent des différences. En effet, **le chien présente beaucoup plus de forme diffuse** contrairement à l'Homme et **peu**

de plaques neuritiques rouge Congo positives sont rapportées. Cependant, lorsque les plaques neuritiques sont rapportées, celles-ci montrent des neurites dystrophiques ainsi qu'une réaction inflammatoire associée (astrocytaire et microgliale). Ces modifications sont néanmoins moins marquées que chez l'Homme. Cependant, étant donné que la majorité des études considèrent le chien âgé comme modèle d'étude et non pas uniquement le chien atteint de SDCC, il est possible que les chiens présentant des plaques neuritiques (ceux atteints de SDCC) soient « dilués » dans la population globale canine âgée.

De plus, la classification établie par Satou montre une évolution spatio-temporelle similaire à celle de l'Homme. En effet, Satou rapporte une accumulation de plaques d'abord dans les couches basales (Stade A de Braak) puis une atteinte de l'ensemble du cortex (Stade B de Braak) associée à une atteinte de l'hippocampe. Contrairement à l'Homme, le chien atteint rarement les stades terminaux (Stade C) avec atteinte des domaines sensitifs primaires et moteurs (cf. Figure 21).

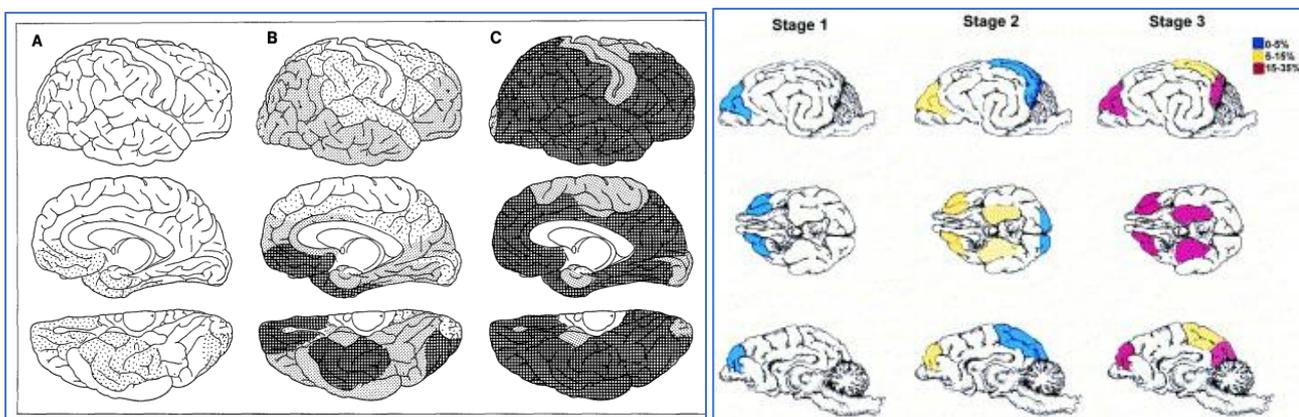


Figure 34 : Evolution spatio-temporelle des dépôts amyloïdes chez l'Homme selon Braak (Braak, Braak, 1995) à gauche (Stades A, B et C de gauche à droite) et chez le chien selon Head (Head et al., 2000), le cortex frontal étant situé à gauche dans les deux cas.

3.2. SDCC et tauopathie ?

L'accumulation de la protéine tau dans le cerveau des chiens est très controversée. De nombreux auteurs n'ont jamais trouvé de pathologie tau dans les cerveaux analysés mais certains ont rapporté une accumulation intraneuronale de protéine tau hyperphosphorylée (stade pré-DNF). En revanche, le stade d'évolution de la tauopathie semble rarement atteindre celui du corps cellulaire neuronal rempli de filaments hélicoïdaux appariés (stade DNF).

Deux théories ont été apportées quant à l'absence de DNF chez le Chien. Il est possible que l'espérance de vie du chien ne soit pas suffisante pour permettre l'apparition de DNF, ce qui expliquerait l'unique présence de neurones en stade pré-DNF. L'autre possibilité est que le chien ne présente pas les mêmes sites de phosphorylation ou la même séquence tau que l'Homme, ce qui lui confère des propriétés différentes et empêche son agrégation (J. Wegiel et al., 1998). Cependant, il a été montré que l'accumulation de protéine tau chez l'Homme

peut commencer très tôt. Une étude a montré que les souris transgéniques pour le gène APP ne développent pas de DNF, même à 24 mois, car la formation de DNF nécessiterait la présence de protéine tau humaine (Umeda et al., 2011). En effet, le croisement avec des souris transgéniques exprimant la protéine tau humaine normale non hyperphosphorylée donne une génération de souris présentant des DNF dès 18 mois.

D'autres animaux ont montré la présence de DNF : le mouton (T. Nelson et al., 1994), l'ours brun (Cork et al., 1988) et le chat (Head et al., 2005) pouvant potentiellement être d'autres modèles histopathologiques de MA

3.3. SDCC, perte neuronale et signes de neurodégénérescence ?

a. Diminution de la neurogénèse

Les études ne sont pas concordantes en ce qui concerne la diminution de la neurogénèse dans le gyrus denté de l'hippocampe chez l'Homme mais il semblerait qu'une diminution du nombre de cellules souches est présente possiblement compensée par une augmentation de la prolifération sans changement cependant du nombre de neuroblastes en différenciation ou en migration. Chez le Chien, peu d'études sont réalisées mais montrent une diminution de la neurogénèse. La distinction des phases de différenciation des cellules du gyrus denté n'a pas été réalisée.

Une diminution de la neurogénèse est présente chez l'Homme et chez le chien mais concerne surtout les cellules souches chez l'Homme.

b. Perte neuronale

Une perte neuronale est présente dans les deux espèces. Chez l'Homme, elle suit l'évolution spatiale et temporelle des DNF et atteint le lobe temporal, frontal, pariétal, et plusieurs aires du cortex entorhinal (gyrus denté, cornes d'Ammon, amygdale) notamment. Chez le chien, le cortex pariétal et certaines zones de l'hippocampe sont touchées mais aussi le cervelet.

Le chien et l'Homme présentent donc une perte neuronale mais il semble que ce phénomène ne soit pas aussi développé chez le Chien. Cependant, les pertes neuronales observées chez le Chien sont celles observées lors de vieillissement global sans distinction avec le SDCC. Il est donc difficile de savoir si les pertes neuronales observées sont liées au vieillissement, au SDCC ou à une autre pathologie.

c. Atteinte des systèmes de neurotransmission

Que ce soit l'Homme ou le Chien, ces deux espèces montrent des altérations des systèmes de neurotransmission. Les systèmes cholinergique et noradrénergique chez le chien âgé présentant des signes cognitifs sont plus affaiblis que chez leurs congénères de même âge sans troubles cognitifs. Le système GABAergique et sérotoninergique sont atteints chez le chien âgé mais n'a pas été prouvée chez le chien atteint de SDCC. Etant donné le rôle essentiel des systèmes de neurotransmission, il est probable que les signes cognitifs observés chez les

patients atteints de MA et les chiens atteints de SDCC soient en partie liés à leur dysfonctionnement.

d. Activation gliale

L'Homme atteint de MA et le chien âgé atteint de troubles cognitifs montrent une activation des cellules microgliales et une hyperréactivité des cellules astrocytaires. Ces réactions inflammatoires sont présentes autour des plaques neuritiques majoritairement. Or le Chien ne présentant que peu de plaques neuritiques par rapport à l'Homme, les réactions inflammatoires observées dans l'espèce canine. Néanmoins, il est important de garder à l'esprit que le Chien présente une gliose avec l'âge sans qu'il n'y ait forcément d'atteinte cognitive. Les chiens âgés atteints de troubles cognitifs semblent cependant avoir une réaction inflammatoire plus importante que les chiens âgés cognitivement normaux.

e. Dommages oxydatifs

Une oxydation des glucides, des lipides et des nucléotides est rapportée dans la MA et chez le chien âgé. De plus, cette oxydation semble aller au-delà du simple vieillissement chez le chien car elle est corrélée aux signes cognitifs de la même façon que dans la MA. Les dommages oxydatifs dans la MA et dans le SDCC sont probablement liés à l'accumulation de peptide A β qui aurait une action oxydative via la microglie (cf. paragraphe hyperactivation gliale en cas de MA).

BILAN

La comparaison des descriptions histopathologiques de cerveaux de chiens âgés atteints de troubles cognitifs avec les lésions de la MA a permis de mettre en évidence des **similarités pathologiques** et **topographiques** : accumulation de peptides A β sous forme soluble (oligomères de faible poids moléculaire) ou sous forme de plaques diffuses et de plaques denses, accumulation de protéine tau hyperphosphorylée dans des régions anatomiques similaires (cortex entorhinal notamment), atteinte neuronale (perte neuronale, diminution de la neurogenèse, atteinte des systèmes de neurotransmission) associée à une réaction inflammatoire et des dommages oxydatifs. Ainsi, les lésions du SDCC chez le Chien semblent correspondre à celles des phases initiales de la MA (plaques diffuses, neurones au stade pré-DNF), phases cliniquement silencieuses ou associées à des troubles cognitifs légers (MCI) chez l'Homme. **Le Chien serait donc particulièrement intéressant comme modèle d'étude des phases précoces de la MA.** Cependant, les études réalisées chez le Chien manquent de constance en ce qui concerne la définition clinique du SDCC qui demeure un diagnostic d'exclusion en médecine vétérinaire. Les variations, entre les différentes études, dans la définition clinique de ce syndrome peuvent expliquer les divergences de résultats histopathologiques obtenus, notamment concernant la très controversée présence de DNF. Ainsi, l'utilisation du Chien atteint de SDCC en médecine translationnelle nécessite d'en améliorer le diagnostic afin de pouvoir identifier les chiens spécifiquement atteints d'un équivalent canin de la MA. Puisque les lésions du SDCC semblent correspondre à celles des phases initiales de la MA, ne serait-il pas possible de transposer les biomarqueurs utilisés pour le diagnostic précoce de la MA au diagnostic du SDCC ? Nous essaierons de répondre à cette question dans le chapitre qui suit, en se concentrant particulièrement sur les biomarqueurs d'imagerie utilisés dans la démarche diagnostique.

**CHAPITRE 2 : LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE POUR LA
MALADIE D'ALZHEIMER EST-ELLE APPLICABLE AU SYNDROME
DE DYSFONCTIONNEMENT COGNITIF CANIN ?**

La MA est caractérisée par une évolution de troubles cognitifs sur le long terme. D'autres pathologies neurodégénératives peuvent conduire à l'apparition de troubles cognitifs et un diagnostic différentiel doit être réalisé. De la même façon, un diagnostic différentiel important existe pour le SDCC chez le Chien mais la démarche diagnostique n'est pas aussi documentée que chez l'Homme notamment en ce qui concerne l'imagerie.

Afin de pouvoir déterminer si la démarche diagnostique de la MA est applicable au SDCC, il est d'abord nécessaire de comprendre l'évolution clinique de ces deux maladies, ce qui sera étudié dans une première partie. Une fois la suspicion établie, des examens complémentaires peuvent permettre d'affiner le diagnostic différentiel, tout en gardant à l'esprit que le diagnostic définitif est histopathologique. Néanmoins, les examens complémentaires dont les techniques d'imagerie sont de plus en plus précises et permettent de plus en plus de réduire les erreurs de diagnostic. Ces examens complémentaires seront détaillés dans une deuxième partie.

I. Détection clinique des troubles cognitifs

1. Maladie d'Alzheimer

1.4. La maladie d'Alzheimer, une démence

La démence est un « état de dépendance ou de perte d'autonomie » selon Dubois (Dubois, 2009). La démence de **type Alzheimer** est caractérisée par le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM IV – TR) comme de déficits d'apparition **progressive** et d'évolution **continue**, qui touchent la **mémoire et au moins une autre fonction cognitive** :

- **aphasie** : perturbation du langage,
- **apraxie** : altération de la capacité à réaliser une activité motrice sans altération des fonctions motrices,
- **agnosie** : impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets sans altération des fonctions sensorielles,
- **perturbation des fonctions exécutives** (organisation, projections, pensées abstraites, ...)

Ce déclin cognitif entraîne des difficultés dans la réalisation de tâches quotidiennes et ne peut pas être expliqué par d'autres signes neurologiques ou généraux (décrits dans le DSM VI – TR).

1.5. Description clinique des stades de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une pathologie d'évolution progressive dont on peut distinguer 3 phases d'après Dubois (Dubois et al., 2010) :

- a. **Stade pré-clinique de la maladie (ou phase asymptomatique)** : phase pendant laquelle les lésions cérébrales apparaissent sans manifestation clinique,

- b. **Stade pré-déméntiel** : apparition de déficits anormaux pour l'âge mais pas assez sévères pour être considérés comme une démence,
- c. **Stade déméntiel** : stade associé à la manifestation clinique de la démence, qualifié de léger, modéré et sévère selon l'intensité des signes.

Les stades décrits ci-après sont ceux associés à des signes cliniques.

- a. Le stade pré-déméntiel de la maladie d'Alzheimer

Le premier stade clinique appelé pré-déméntiel est inclus dans une entité appelée MCI pour *Mild Cognitive Impairment*.

Le concept de stade pré-déméntiel a été décrit par différents termes au cours des recherches cliniques sur la MA : AAMI ou *Age-Associated Memory Impairment* (Crook et al., 1986), AACD ou *Aging-Associated Cognitive Decline* (Levy, 1994) puis MCI ou *Mild Cognitive Impairment* (Petersen et al., 1999). Le concept de MCI se base sur l'hypothèse qu'il existe un continuum cognitif entre le vieillissement normal et la démence.

Le MCI est un stade clinique pour lequel les patients présentent de altérations de la mémoire légèrement supérieures à celles attendues pour leur âge mais ne sont pour autant pas déments. Les critères considérés sont :

1. **Plainte mnésique**
2. **Capacité mémorielle anormale pour l'âge**
3. **Activités du quotidien normales et fonction cognitive générale normale**
4. **Sujet non dément**

Selon Petersen, les sujets MCI et les sujets très légèrement atteints de MA sont distinguables grâce à des tests neuropsychologiques. En effet, les sujets très légèrement atteints présentent déjà un dysfonctionnement cognitif général léger (Petersen et al., 1999). C'est la définition de MCI qui a été majoritairement reconnue et reprise dans la plupart des études portant sur l'analyse de la phase pré-déméntielle.

Petersen a ensuite affiné la classification de MCI en sous-types comprenant :

- les patients MCI à déficit **mnésique** à domaine **unique** (atteinte de la mémoire seulement)
- les patients MCI à déficit **mnésique** à domaine **multiple** (atteinte de la mémoire et au moins une autre fonction cognitive)
- Les patients MCI **sans déficit mnésique** à domaine **unique** (atteinte d'une fonction cognitive en dehors de la mémoire seulement)
- Les MCI **sans déficit mnésique** à domaine **multiple** (atteinte de plusieurs fonctions cognitives en dehors de la mémoire)

Le diagnostic initial d'une MCI se basait surtout sur des altérations de la mémoire mais des études ont montré que ce sont plus précisément la mémoire **épisodique** puis les fonctions **exécutives** qui sont les plus sensiblement touchées (Traykov et al., 2007).

Le stade MCI représente donc le stade pré-déméntiel commun à de nombreuses pathologies et ces critères ont été mis en place pour affiner la recherche de patients à risque de développer la maladie d'Alzheimer. Les deux premiers stades représenteraient les sous-types préférentiels des stades pré-déméntiels de la maladie d'Alzheimer, alors que les deux autres sous-types représenteraient davantage d'autres pathologies telles que la démence fronto-temporale ou la démence à corps de Lewy (Petersen, 2004).

Un grand nombre de patients atteints de MCI développeront une démence alors qu'un faible pourcentage n'en développeront pas (Nelson, O'Connor, 2008) et une étude cohorte sur 1076 participants réalisée sur 22 ans a montré **qu'un stade pré-déméntiel peut durer jusqu'après 10 ans** (Elias et al., 2000).

b. **Stade déméntiel** (Sclan, Reisberg, 1992, Förstl, Kurz, 1999)

Le **stade déméntiel** est distingué en 3 stades selon l'atteinte cognitive décrite par le score MMSE pour "minimal-mental state examination". Il s'agit d'un questionnaire évaluant différentes fonctions cognitives (orientation dans le temps, dans l'espace, le rappel immédiat de 3 mots, l'attention, le rappel différé de 3 mots, le langage et les praxies constructives). Un score total sur 30 est ainsi obtenu et permet de dépister et quantifier un déclin cognitif majoritairement mnésique. Plus le score est faible, plus le patient est atteint (Derouesné et al., 1999).

Démence légère ou "mild dementia stage" : MMSE >20

La **démence légère** (MMSE >20) se caractérise par une atteinte clinique plus importante que le stade MCI, parallèlement le plus souvent à une extension des lésions cérébrales. La **mémoire à court terme** et la **mémoire épisodique** sont les plus touchés avec parfois de **l'aphasie** (perte partielle de la capacité de s'exprimer et de comprendre le langage sans atteinte de l'intégrité anatomique, fonctionnelle ou sensorielle des organes de phonation) ou des déficits de visioconstruction (capacité à organiser des parties pour produire une forme). Le patient a également des difficultés à organiser et planifier, réaliser des tâches complexes du quotidien (préparation des repas, faire ses comptes, ...). Le lexique peut être réduit et parfois une désorientation spatiale est notée. **Le patient est capable de vivre de manière autonome mais nécessite une réadaptation de l'environnement.** Des **troubles émotionnels** de type dépressif sont rapportés en lien avec la diminution des contacts sociaux et de la conscience de la perte des capacités cognitives.

Démence modérée ou "moderate dementia stage" : MMSE compris entre 10 et 20

Les patients ayant atteint ce stade présentent des **troubles de la mémoire à court terme encore plus marqués** et par conséquent, le langage, l'écriture et la lecture sont de plus

en plus difficiles. Les patients sont décrits comme « vivant dans le passé » selon Frössl. Les pensées sont de moins en moins organisées et logiques et les troubles de l'attention sont marqués, le patient n'est plus autonome.

Démence sévère : MMSE <10

Un patient atteint au **stade sévère** présente les mêmes symptômes que précédemment mais encore davantage aggravés. La **mémoire à long terme** est touchée, **l'entourage n'est plus reconnu et l'expression est gravement altérée** (difficulté pour exprimer les plus simples besoins). Des troubles aggravés du **comportement** sont décrits (agitation, agressivité, déambulation) ainsi qu'un **rythme circadien complètement perturbé**. Les fonctions **motrices** sont également touchées (difficultés de mastication, incontinence, ...). La mort survient le plus souvent par bronchopneumonie, septicémie, infection myocardique.

Démence légère	Démence modérée	Démence sévère
Perte de mémoire épisodique et à court terme Aphasie Déficit de visuoconstruction Déficit de planification Lexique parfois restreint Changements d'humeurs	Perte plus importante de la mémoire à court terme Confusion plus importante Troubles de l'attention plus marqués Début de problèmes de reconnaissance de membre de l'entourage Atteinte du langage : lecture, écriture, chiffres Déficit de planification Agitation, anxiété, saut d'humeur, déambulations Hallucinations, paranoïa, irritabilité, perte des auto-contrôles Perte d'intérêt pour son apparence Dépendance du patient	Atteinte de la mémoire à long terme Complète dépendance Troubles grave de l'expression Troubles moteurs Troubles du rythme circadien Troubles aggravés du comportement

Tableau 8 : **Signes clinique en fonction du stade de démence**

1.6. Maladie d'Alzheimer : diagnostic de certitude et diagnostic clinique

La maladie d'Alzheimer est la **cause principale de démence** (75% des cas) **mais n'est pas la seule**. En effet, moins de 15% des cas sont dus à des démences d'origine vasculaire seulement, 5 % concernent les démences à corps de Lewy et de dégénérescence lobaire fronto-temporale et enfin moins de 5% sont dus à d'autres maladies comme certaines maladies endocriniennes (hypothyroïdie, hyperparathyroïdies, ...) (Eschweiler et al., 2010). Un diagnostic différentiel est donc à réaliser.

Signes cliniques compatibles avec le diagnostic clinique de :		
MA PROBABLE	MA POSSIBLE	PEU COMPATIBLE AVEC MA
<p>Critères d'inclusion pour une MA PROBABLE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Démence avérée par un examen clinique et par un Mini-Mental Test ou un test similaire et confirmé par des tests neuropsychologiques - Atteinte d'au moins deux secteurs cognitifs : aphasia, apraxie, agnosie - Détérioration progressive de la mémoire et des autres fonctions cognitives - Absence de troubles de la conscience et d'autres pathologies pouvant expliquer les symptômes, - Début entre 40 et 90 ans, la majorité après 65 ans 	<p>Un diagnostic de MA passe du stade probable à POSSIBLE lorsque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le syndrome démentiel est atypique (début, évolution, présentation clinique) mais qu'aucune autre cause de démence a été identifiée - il existe une autre pathologie générale ou cérébrale pouvant causer la démence (qui n'est alors pas considérée comme la cause de la démence observée) - aucune autre cause de démence n'a été identifiée. 	<p>Signes cliniques peu compatibles avec le diagnostic de MA :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Début brutal - Signes neurologiques focaux (hémiparésie, déficit sensitif, incoordinations ou déficit visuel) - Crises d'épilepsie ou atteinte du tonus précoce dans la maladie
<p>Autres critères pouvant corroborer une MA PROBABLE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Altération des activités de la vie quotidienne ou troubles du comportement - Antécédents familiaux - Ponction lombaire normale ou électroencéphalogramme normal (ou anomalies non spécifiques) - Atrophie d'évolution progressive objectivée à la tomodensitométrie 		
<p>Autres signes cliniques compatibles avec une MA PROBABLE mais après exclusion d'autres causes de démence</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evolution en palier de la maladie - Présence de dépression, insomnies, incontinence, hallucinations, délires, troubles sexuels, insomnies, amaigrissement - Signes neurologiques surtout si d'apparition tardive : hypertonie, myoclonies, troubles du tonus, crises d'épilepsie - Tomodensitométrie normale 		

Tableau 9 : Critères pour le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer selon (McKhann et al., 1984)

a. Diagnostic de certitude

Etant donné que le **diagnostic de certitude** de la MA est **histopathologique** (avec la mise en évidence des lésions caractéristiques de la maladie, DNF et plaques séniles décrites dans le chapitre précédent) (McKhann et al., 1984), le diagnostic clinique sera avant tout une suspicion clinique de plus ou moins forte probabilité.

b. Diagnostic clinique

Des moyens cliniques ont été mis en place pour affiner le diagnostic en termes de probabilité. En effet, des critères décrits dans l'encadré ci-dessus (Tableau 9), établis par le National Institute of Neurological Disorders and Stroke (**NINCDS**) et l'Alzheimer Disease

Related Disorders Association (**ADRDA**) permettent d'établir un **diagnostic possible ou probable de MA**.

La neuro-imagerie et notamment l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) encéphalique tient une place essentielle dans le diagnostic différentiel des maladies neurodégénératives causant un syndrome démentiel (Biagioni, Galvin, 2011). Elle permet d'aider dans l'identification des patients spécifiquement atteints de la MA, notamment lorsqu'il s'agit du stade pré-démentiel. L'apport de l'imagerie dans la démarche diagnostique de la MA sera détaillé dans la dernière partie.

c. Diagnostic différentiel de la maladie d'Alzheimer

Les signes cliniques de la maladie d'Alzheimer ne sont pas pathognomoniques et peuvent être présents dans d'autres neuropathies dont les principales sont présentées dans le Tableau 10 ci-dessous (ANAES, 2000).

Démence	Démence à corps de Lewy	Démence fronto-temporale	Paralyse supra-nucléaire progressive	Démences vasculaires
Clinique	Syndrome extrapyramidal + troubles cognitifs (fluctuation des performances cognitives, de l'attention) + hallucinations visuelles	Négligence physique altérations comportementales (désinhibition, hyperoralité, impulsivité, conduite stéréotypée) + troubles affectifs (dépression, anxiété, obsession, ...)	Syndrome extrapyramidal + paralyse supra-nucléaire de la verticalité du regard, instabilité posturale (chutes)	Symptômes focaux avec début des symptômes correspondant au moment de l'accident vasculaire cérébral
Histopathologie	Corps de Lewy (inclusions neuronales éosinophiliques) + plaques séniles cérébrales	Spongiose, gliose astrocytaire, perte neuronale fronto-temporales +/- inclusions argyrophiles, corps de Pick	DNF dans le mésencéphale, noyaux centraux et le cortex cérébral	Lésions vasculaires (infarctus cérébral, lacunes, ...)

Tableau 10 : diagnostic différentiel de la MA : composantes clinique et histopathologique d'après (ANAES, 2000)

Il existe des comorbidités notamment avec la maladie à corps de Lewy, les maladies cérébrovasculaires, ou la dégénérescence lobaire fronto-temporale (Montine et al., 2012)

d. Démarche diagnostique en consultation

Selon les recommandations de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé) pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (ANAES, 2000), lors d'une consultation avec un motif compatible avec la maladie d'Alzheimer comme la plainte

mnésique par exemple, il est conseillé de réaliser un entretien complet avec le patient et un accompagnant capable de donner les informations nécessaires à l'anamnèse et aux commémoratifs.

Les **antécédents** (familiaux, médicaux), les **traitements antérieurs et actuels**, les **troubles cognitifs ressentis au quotidien** sont notés. Puis un **examen clinique général complet** est réalisé en prêtant attention au système cardiovasculaire pour évaluer le risque de maladie vasculaire. **L'examen neurologique** s'attarde sur les troubles cognitifs évalués par des tests cognitifs comme l'efficacité cognitive globale ou le MMSE décrit précédemment, ... Des **examens biologiques** (variables selon le contexte clinique) et de **neuro-imagerie** sont réalisés dans le but d'éliminer les autres causes de démence.

La neuro-imagerie et notamment l'IRM encéphalique tient une place essentielle dans le diagnostic de toute démence car elle permet d'éliminer de nombreuses autres causes de démence dont certaines possèdent des lésions similaires (la démence à corps de Lewy pour la pathologie amyloïde et la dégénérescence lobaire fronto-temporale pour la pathologie tau par exemple) (Biagioni, Galvin, 2011). De nombreuses nouvelles techniques d'imagerie sont mises en place pour distinguer des pathologies très similaires à celles de la maladie d'Alzheimer notamment dans les stades précoces et seront décrites dans la dernière partie.

e. **Prise en compte des nouvelles avancées de la recherche dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer**

La MA est une maladie d'apparition très progressive puisque les lésions commencent à s'installer bien avant les premiers signes cliniques (Apostolova, Thompson, et al., 2010). La recherche s'intéresse de plus en plus aux moyens de diagnostiquer précocement la MA (au stade pré-démontiel), car traiter le plus tôt possible le patient permettrait certainement de diminuer la progression de la maladie et ainsi retarder l'apparition des signes de démence (Biagioni, Galvin, 2011).

A partir de 2007, Dubois (Dubois et al., 2007) a proposé une nouvelle approche reprise en 2011 lors de la révision des critères NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 2011) établis en 1984 par McKhann.

En effet, avec l'apogée des biomarqueurs, notamment ceux issus de la neuro-imagerie, les critères de McKhann sont devenus obsolètes, d'autant plus que leur sensibilité globale de 81% et leur spécificité de 70% sont assez faibles (Knopman et al., 2001).

Les critères révisés de diagnostic probable de MA sont les suivants (Dubois et al., 2007):

Critère principal	<p>Dysfonctionnement significatif de la mémoire épisodique qui doit être :</p> <ul style="list-style-type: none"> a. installé depuis plus de 6 mois, b. confirmé par des tests qui doivent tester la spécificité de l'encodage de la mémoire (l'encodage est le processus qui vise à traiter des données sensorielles pour être mises en mémoire) car ils permettent de différencier un stade Alzheimer très léger d'un patient normal à plus de 90% d'efficacité (Buschke et al., 1997). c. et qui peut être seul ou associé à d'autres altérations cognitives
Critères de soutien	<ul style="list-style-type: none"> a. Atrophie du lobe temporal interne <ul style="list-style-type: none"> - Perte de volume (mesurée qualitativement avec un scoring ou quantitativement par la méthode ROI ou <i>Region of interest</i>) de l'hippocampe, du cortex entorhinal ou des amygdales mis en évidence par l'IRM par rapport à une population référence du même âge. b. Modifications des biomarqueurs dans le LCS <ul style="list-style-type: none"> - Taux diminué d'amyloïdes Aβ42 - Taux de protéine tau phosphorylée ou totale augmentée - Modification d'un marqueur futur dont l'efficacité a été validée c. Modification du profil métabolique décelée par les examens TEP (Tomographie à Emission de Positons) ou TEMP (Tomographie à Emission MonoPhotonique) <ul style="list-style-type: none"> - Hypométabolisme au scanner TEP dans les régions temporales bilatérales - Autre variation de ligands comme notamment le Pittsburg Compound B ou le FDDNP. d. Mutation dominante prouvée dans la famille proche.
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> a. pour l'anamnèse : apparition soudaine, apparition précoce de changements de comportement, crises convulsives, ... b. pour les signes cliniques : symptômes neurologiques focaux (hémiparésie, perte de sensibilité, déficits du champ visuel) ou symptômes neurologiques extrapyramidaux c. la présence d'autres pathologies suffisamment sévères pour altérer la mémoire (dépression majeure, anomalie toxique ou métabolique, anomalies du lobe temporal interne objectivées à l'IRM compatibles avec des lésions d'origine infectieuse ou vasculaire).
Critères de diagnostic définitif	<ul style="list-style-type: none"> - mise en évidence de signes cliniques ET histopathologiques de la maladie d'Alzheimer - mise en évidence de signes cliniques ET génétiques (mutation chromosome 1, 14 ou 21)

Tableau 11 : Critères révisés de diagnostic probable de MA prenant en compte les nouveaux biomarqueurs d'après (Dubois et al., 2007).

De la même façon, lors de la révision de ces critères, les stades de la maladie d'Alzheimer ont été revus de façon à définir de façon plus précise la phase asymptomatique et le MCI. Il a été proposé **trois stades précliniques de la MA** :

1. **Amyloïdose cérébrale asymptomatique**
 2. **Amyloïdose cérébrale asymptomatique associée à de la neurodégénérescence**
 3. **Amyloïdose cérébrale associée à de la neurodégénérescence et à un déficit cognitif minime.**
- 2. Syndrome de dysfonctionnement cognitif canin**

Avec l'âge, le chien peut présenter des changements comportementaux dont les causes sont nombreuses. Le diagnostic différentiel du SDCC est donc large et il est important de pouvoir caractériser le SDCC.

2.1. Changements comportementaux chez le chien âgé :

Certains chiens, lorsqu'ils atteignent un âge avancé, présentent des troubles comportementaux. Plusieurs études ont référencé les différentes plaintes des propriétaires chez le chien âgé. Selon une étude de 1997, les plaintes les plus fréquentes chez le chien âgé concernent **l'anxiété de séparation** (30%), les **destructions** (29%), la **malpropreté** (23%), **l'agressivité** envers les humains (26%) ou envers les congénères (4%), les **vocalisations** (19%), les **phobies** (19%), **l'agitation** (7%) et les **troubles du sommeil** (4%) (Landsberg, Ruehl, 1997). Ces symptômes peuvent être dus à des **problèmes de comportement primaire** de la même manière que chez le jeune, ou à de la **douleur** ou de l'inconfort, une pathologie **systémique, organique, neurologique, locomotrice** ou encore au **SDCC** (Landsberg, Araujo, 2005 ; Landsberg, Ruehl, 1997). D'après Ruehl, les changements de comportement chez le chien âgé sont majoritairement dus à une maladie systémique (Ruehl et al., 1995).

Ainsi, le SDCC se caractérise par l'apparition **progressive** de changements comportementaux ne pouvant pas être attribués à des conditions médicales spécifiques ni à un traitement. Les manifestations de ce syndrome peuvent être classées en quatre catégories : (i) désorientation spatiale, (ii) perturbation des comportements nocturnes et diurnes, (iii) altérations des interactions sociales, (iv) oubli de la propreté (Frank, 2003). Comme chez l'Homme, le dysfonctionnement cognitif peut être gradé : **léger** si une des catégories est touchée, **modéré** si deux catégories sont touchées et **sévère** si trois catégories ou plus sont touchées (Azkona et al., 2009 ; Neilson et al., 2001). Une étude réalisée sur 325 chiens de plus de 9 ans a montré que ce sont les **interactions sociales et la malpropreté** qui sont les catégories les plus touchées (Azkona et al., 2009). Certains chiens présentent des dysfonctionnements sévères les rendant inaptes à leur fonction d'animal de compagnie, pouvant être un équivalent du stade démentiel sévère (Landsberg, Ruehl, 1997).

Un acronyme est actuellement utilisé pour permettre de décrire facilement les signes cliniques observés dans le SDCC : **DISHA**. (Osella et al., 2007) pour : *D*isorientation

(Désorientation), *Interaction changes with owners or other pets* (modification des Interactions intra et interspèce), *Sleep-wake cycle alterations* (modification du cycle du sommeil), *House soiling* (malpropreté), and *Activity changes* (changements des Activités/anxiété).

Une grille établie d'après (Landsberg et al., 2012) propose une gradation des altérations observées par les propriétaires dans ces différentes catégories et est présentée dans l'annexe (Tableau 22 en annexe).



Figure 35 : Photographie d'un chien atteint de dysfonction cognitive tentant d'entrer dans la maison par le mauvais côté de la porte d'après (Rofina, Singh, Skoumalova-Vesela, Ederen, et al., 2004)

De la même façon que chez l'Homme, pour un même âge, certains chiens présenteront des signes de dysfonction cognitive alors que d'autres n'en présenteront pas (Head et al., 1995). De plus, le chien peut présenter différents stades de dysfonction. Trois stades sont distinguables chez le chien : **sévèrement atteint**, **légèrement atteint** pouvant correspondre au stade MCI chez l'Homme, ou **non atteint** (Adams et al., 2000 ; Pugliese, Mascort, et al., 2006 ; Dewey, Da Costa, 2016).

2.2. Prévalence

La prévalence précise est difficile à déterminer dans la population canine car aucune étude de grande envergure n'a été réalisée avec diagnostic de certitude établi par histopathologie. De plus, la prévalence établie par les études cliniques est souvent sous-estimée car les propriétaires rapportent peu ces signes étant donné que certains les considèrent comme faisant partie du vieillissement (Ruehl et al., 1995). Dans les études de prévalence, les chiens présentant des maladies susceptibles de changer le comportement sont exclus.

Une étude sur 180 chiens âgés de 11 à 16 ans a étudié les changements comportementaux et a classé les signes cliniques selon les 4 catégories évoquées précédemment (désorientation, interaction sociale, cycle du sommeil et malpropreté). Parmi les 11-12 ans, 28% des chiens sont atteints dont 10% de façon modérée ou sévère (plus de

deux catégories atteintes). A 15-16 ans, les chiffres grimpent à 68% dont 35% moyennement ou sévèrement (Neilson et al., 2001).

Une autre étude réalisée sur 110 chiens rapporte que 41% des chiens montrent une atteinte du comportement dans une catégorie et 32% sur plus de deux catégories. Cette étude a également montré le caractère progressif du SDCC puisque les animaux montrant une altération du comportement dans une catégorie risquent de développer une altération dans une ou plusieurs catégorie(s) supplémentaire(s) dans les 6-18 mois (Bain et al., 2001).

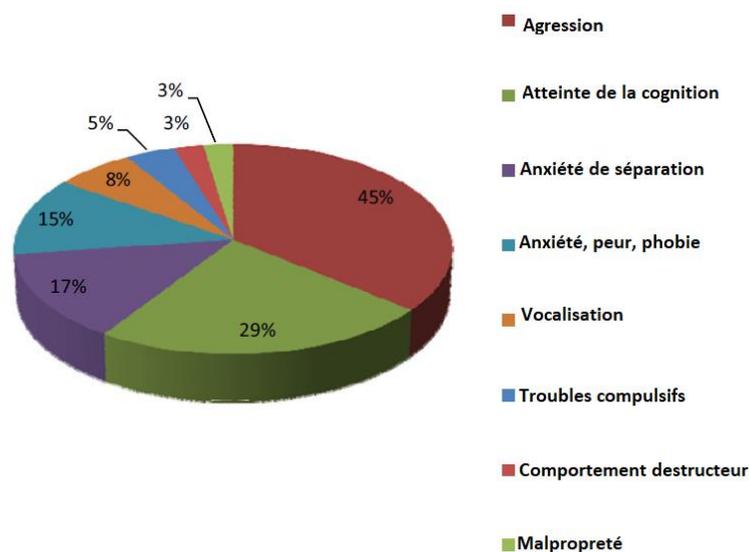


Figure 36 : Prévalence des signes rapportés par les propriétaires. Peurs et phobies inclut l'anxiété générale, le comportement compulsif inclut les comportements répétitifs et stéréotypés, la dysfonction cognitive inclut la désorientation, la déambulation, l'anxiété et les troubles du sommeil.

Ces données proviennent de 3 études (une de 270 chiens de plus de 7 ans présentés pour problème de comportement, 103 chiens référés chez un vétérinaire comportementaliste, 50 chiens d'un réseau d'information vétérinaire âgés de 9 à 17 ans). D'après (Landsberg et al., 2012).

Une étude épidémiologique plus récente réalisée sur 497 chiens grâce à un questionnaire par internet, a montré que la prévalence du SDCC était de **5% chez les 10-12 ans, 23% chez les 12-14 ans et 41% chez les chiens de plus de 14 ans avec une prévalence moyenne de 14% (Salvin et al., 2010).**

Une autre étude réalisée sur 325 chiens rapporte une prévalence de **22.5%**. Cette étude a également démontré pour la première fois que l'âge n'est pas le seul facteur de risque, les femelles ont une probabilité plus importante de développer un SDCC que les mâles (Azkona et al., 2009), de manière similaire à ce qui est décrit pour la MA (Erol et al., 2015).

2.3. Diagnostic différentiel et démarche diagnostique

Comme vu précédemment, de nombreuses causes peuvent expliquer un changement comportemental chez le chien âgé (cf. Tableau 12). Il est donc essentiel de réaliser un diagnostic différentiel pour identifier les chiens atteints de SDCC.

La démarche commence tout d'abord par le recueil des commémoratifs et de l'anamnèse complets avec notamment l'âge, le sexe, le statut reproducteur, la race, l'évolution des symptômes, *etc.*

L'examen clinique doit être complet afin de noter toute anomalie pouvant faire suspecter une pathologie sous-jacente et passe notamment par la réalisation d'un examen neurologique évaluant la sensibilité, les nerfs crâniens et les nerfs périméaux surtout pour les animaux présentant de la malpropreté ainsi que locomoteur notamment pour les animaux présentant de l'agressivité.

Des examens complémentaires sont indispensables car le SDCC est un diagnostic d'exclusion. Un profil **biochimique** complet est à réaliser avec une **numération-formule sanguine**, ainsi que la recherche **d'endocrinopathie** (fonction corticosurrénalienne et thyroïdienne, *etc.*). Des tests plus poussés peuvent éventuellement être réalisés tels que l'échocardiographie, l'échographie abdominale, l'endoscopie ou encore le scanner et l'IRM pour évaluer les pathologies intracrâniennes (Landsberg, Ruehl, 1997).

Le diagnostic différentiel est difficile car de nombreuses maladies concomitantes ont un risque accru d'être présentes avec l'âge.

Diagnostic différentiel des causes médicales responsables d'anomalies du comportement	
Pathologie/présentation clinique	Exemples de signes cliniques
Neurologique : - central (intracrânien, extra crânien) surtout lors d'atteinte du cerveau antérieur et notamment limbique, temporale, hypothalamique. Anomalie du sommeil	Conscience et réponse aux stimuli altérés, perte des comportements acquis, désorientation, malpropreté, confusion, changements des niveaux d'activité, désorientation temporelle, changement de comportement (peureux, anxieux), perte d'appétit, troubles du sommeil.
- Epilepsie temporale (crises convulsives partielles)	Comportements répétitifs, automutilation, hyperréactivité, sursauts, altération du comportement (agressivité ou peur intermittentes), tremblements, troubles du sommeil.
- Dysfonction sensorielle	Altération des réponses aux stimuli, confusion, désorientation, agressivité/irritabilité, vocalisation, malpropreté, altération des cycles du sommeil
Endocrinopathie : - hypothyroïdisme - hyperadrénocorticisme, hypoadrénocorticisme - insulinome, diabète - tumeurs testiculaires, dysfonction ovarienne	- léthargie, diminution de la réactivité, irritabilité, agressivité - léthargie, malpropreté, dysorexie, diminution d'activité, anxiété - troubles des émotions, irritabilité/agressivité, anxiété, léthargie, malpropreté, altération de l'appétit Augmentation des comportements androgéniques (mâles : agressivité, marquage, attraction sexuelle/ femelles : agressivité, comportement de nidation ou de possessivité sur des objets).
Métaboliques : hépatique et rénal	Anxiété, irritabilité, agressivité, altération du sommeil, malpropreté, altération de l'état mental, diminution activité ou agitation, confusion, augmentation du sommeil.
Douleur	Diminution de la réponse aux stimuli, diminution d'activité ou agitation, vocalisation, malpropreté, agressivité/irritabilité, automutilation, altération du sommeil
Neuropathie périphérique	Hyperesthésie, automutilation, agressivité/irritabilité
Gastro-intestinal	Léchage, polyphagie, pica, coprophagie, malpropreté fécale, agitation, troubles du sommeil, mouvements de langue
Urogénital	Malpropreté urinaire, polydipsie, réveil la nuit
Dermatologique	Dermatite de léchage, automutilation, mordillements des griffes, hyperesthésie.

Tableau 12 : Description clinique des différentes causes médicales d'anomalie du comportement d'après (Landsberg et al., 2012)

II. Utilisation des biomarqueurs dans la démarche diagnostique

Une fois la suspicion établie grâce à la présentation clinique, les examens complémentaires peuvent être réalisés afin d'affiner le diagnostic. Dans ce contexte, les biomarqueurs peuvent faciliter l'établissement d'un diagnostic précoce. Plus tôt sera identifiée la pathologie, moins les lésions seront installées et plus efficace sera la thérapie utilisée.

1. Définition d'un biomarqueur idéal

Un marqueur biologique ou **biomarqueur** est défini comme « un paramètre pouvant être mesuré objectivement et qui est le reflet **d'un processus biologique physiologique, pathologique, ou d'une réponse à une intervention thérapeutique**» (Biomarkers Definitions Working Group., 2001).

Le biomarqueur idéal selon le consensus (The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and, National Institute on Aging Working Group, 1998) pour la MA :

- détecterait une caractéristique fondamentale de la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer
- serait validé grâce à des diagnostics de certitude par autopsie
- aurait une sensibilité et une spécificité (différenciation avec les autres démences) devant être supérieures à 80%

Le test devrait être reproductible, non invasif, simple et peu cher.

La détection du biomarqueur devrait en outre être reproductible, non invasive, simple et peu cher. L'intérêt du biomarqueur serait, en plus de rechercher le plus précocement possible des patients à risque de développer une MA, d'évaluer les bénéfices d'éventuelles thérapeutiques avant que n'apparaissent les symptômes.

2. Biomarqueurs pour le diagnostic de la Maladie d'Alzheimer

2.1. Biomarqueurs sanguins et du LCS

Etant donné la physiopathologie de la MA, des études se sont intéressées à la présence d'A β 42 ou de protéine tau phosphorylée dans les liquides du corps afin de détecter cette maladie précocement.

a. Marqueurs plasmatiques

Certaines études constatent un intérêt du ration A β 42/A β 40 dans la détection des patients atteints de MA (Fei et al., 2011) mais l'analyse des études existantes n'a pas montré d'intérêt de la présence de A β 42 ou A β 40 dans le sang comme biomarqueurs de la maladie (Olsson et al., 2016). En revanche, de nombreuses études semblent converger vers l'utilité de

A β 42 et d'autres biomarqueurs dans le LCS dans le diagnostic de MCI et de MA (Buchhave et al., 2012).

b. Marqueurs du LCS

Les recherches sur les biomarqueurs du LCS se sont concentrées sur A β 42 (+/-A β 40), la protéine tau totale (t-tau) et phosphorylée (p-tau).

Le LCS des patients atteints de MA se distingue de celui d'individus sains par une diminution de la quantité d'A β 42 et une augmentation du taux de p-tau et t-tau (Fagan et al., 2007). Les patients atteints de MCI qui développeront par la suite une MA, ont un taux d'A β 42 plus faible de 356 ng/L en moyenne, et des taux de p-tau et t-tau plus élevés de 81 et 582 ng/L respectivement que les patients atteints de MCI qui ne développeront pas par la suite une MA (A β 42 de 579 ng/L, p-tau de 53 ng/L et t-tau de 294 ng/L en moyenne) (Mattsson et al., 2009).

Protéine A β 42

Une méta-analyse sur 20 études (environ 2000 patients et contrôles) a montré qu'une diminution de 50% de la quantité d'**A β 42** est présente dans le LCS chez les patients atteints de MA par rapport aux individus non déments de même âge et le test présente une **sensibilité de 80 à 90 % contre 60 % de spécificité** (Blennow, Hampel, 2003 ; Hampel et al., 2008).

De plus, il existe une **forte corrélation entre les marqueurs du LCS et l'accumulation de peptides A β dans le cerveau**. En effet, le taux de peptides A β dans le LCS est inversement corrélé aux nombres de plaques détectées à l'autopsie (Strozyk et al., 2003) et à la charge amyloïde cérébrale détectée par examen de TEP (Vlassenko et al., 2016 ; Gordon et al., 2016). Le taux de peptides A β 42 commence à décroître très nettement **avant** que la charge amyloïde dans le cerveau ne soit détectée comme anormale en neuro-imagerie (Vlassenko et al., 2016).

La diminution du taux de peptides A β 42 dans le LCS est présente 5 à 10 ans avant le passage de MCI à MA et plus la diminution est forte, plus l'évolution pathologique est précoce (Buchhave et al., 2012).

Association A β 42 et A β 40

Certaines études indiquent qu'il est plus avantageux de coupler la mesure d'A β 40 à celle d'A β 42 dans le LCS, car cela améliorerait la précision diagnostique (Sauvée et al., 2014). En effet, la sensibilité et la spécificité de l'analyse du LCS passe de 69.3% à 93.3% et 88.9% à 100% respectivement, lorsque la mesure d' A β 40 est réalisée en plus de la mesure d' A β 42 (Lewczuk et al., 2015).

Protéine tau

Le taux de protéines tau est quant à lui significativement augmenté dans le LCS des individus ayant une MA probable par rapport aux patients contrôles de même âge. Cependant, il semblerait que la précision du test soit meilleure chez les individus de moins de 70 ans par rapport aux individus de plus de 70 ans. La quantité de protéine tau augmentant

physiologiquement avec l'âge, il est possible que la différence entre patients âgés, atteints ou non de la MA, soit difficilement discernable (Bürger née Buch et al., 1999).

Le marqueur tau est un biomarqueur potentiellement intéressant car il est représentatif de l'évolution clinique. En effet, **plus l'augmentation de la quantité de tau dans le LCS est marquée, plus l'évolution du stade MCI vers la MA serait précoce** (Blom et al., 2009 ; Buchhave et al., 2012). La sensibilité et la spécificité des mesures de t-tau et p-tau dans le LCS sont évaluées entre **80 et 90%** (Hampel et al., 2008).

Une forte corrélation positive a été mise en évidence entre le taux de protéine tau dans le LCS et la sévérité de la DNF dans le néocortex à l'autopsie (Tapiola et al., 2009), et la présence du traceur F-AV-1451 (marqueur de la protéine tau) dans la région temporale interne et les zones corticales adjacentes (Gordon et al., 2016). **Le biomarqueur tau dans le LCS serait donc également représentatif de la sévérité de l'atteinte lésionnelle liée à la pathologie tau.**

Association de biomarqueurs

Une étude a montré que l'association de l'analyse d'A β 42 et de tau dans le LCS permettait d'atteindre 86% de spécificité (contre 55% lorsque seul A β 42 est mesuré et 65% lorsque seule la protéine tau est mesurée) pour une sensibilité de 85% (Hulstaert et al., 1999). **L'association des marqueurs améliore la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic des individus atteints de MCI et de MA** (Biagioni, Galvin, 2011).

Le **ratio t-tau/A β 42** et **p-tau/A β 42** permet de **prédire un déclin cognitif** chez les individus atteints de MCI (Diniz et al., 2008) mais aussi chez les individus sains (Fagan et al., 2007). En effet, le ratio A β 42/p-tau permet de **prédire la conversion de MCI en MA dans les 10 ans avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 90%** (Buchhave et al., 2012).

Malheureusement, les études ne rapportent pas toutes des valeurs similaires de sensibilité et de spécificité, les valeurs seuils et les protocoles ne sont pas non plus tous identiques. Le manque d'homogénéité et de standardisation des protocoles entre les études est donc une limite à l'établissement de valeurs seuils pour suspecter une MA ou une MCI qui évoluera en MA (Mattsson et al., 2009).

Une étude transversale et prospective a néanmoins rassemblé 750 cas de MCI, 529 cas de MA et 304 contrôles de 12 centres différents aux Etats-Unis et en Europe. Elle a tenté d'établir des valeurs seuils : **au-delà de 320 ng/L et 52 ng/L pour t-tau et p-tau respectivement et en deçà de 482 ng/L pour A β 42, le LCS est considéré comme celui d'un patient atteint de MA avec une sensibilité de plus de 85%**. Ces seuils permettent également de **prédire la conversion de MCI en MA avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 72%**. (Mattsson et al., 2009). Les patients MCI présentant une anomalie du ration t-tau/A β 42 et p-tau/A β 42 ont **un risque augmenté par 17.7 et 19.8** respectivement de développer une MA (Hansson et al., 2006).

Ces biomarqueurs sont-ils efficaces pour différencier une MA d'autres causes de démence ?

Ces biomarqueurs ont un profil similaire dans la démence fronto-temporale, la démence à corps de Lewy et la démence vasculaire : taux de t-tau et p-tau légèrement

augmenté et taux d'A β 42 légèrement diminué, ce qui complique la distinction entre la MA avec les autres causes de démence (Bibl et al., 2012). De plus, le taux de t-tau serait notamment augmenté lors de traumatismes (Öst et al., 2006), il serait représentatif de lésions axonales et ne serait donc pas spécifique des syndromes démentiels.

Cependant, de nombreuses preuves indiquent que **les biomarqueurs du LCS sont utiles dans le diagnostic différentiel de la MA et notamment dans les stades précoces**. En effet, une récente étude comparative des biomarqueurs du LCS a montré **qu'au stade pré-clinique, la démence à corps de Lewy ne montre aucune anomalie du LCS contrairement à la MA** (Bousiges et al., 2016) d'autant plus que lors de MA, les marqueurs du LCS sont **modifiés très tôt à partir de 50 ans** pour A β 42 (Toledo et al., 2015). Dans le stade clinique, les marqueurs (surtout A β 42) sont modifiés ensuite dans les deux cas (Bousiges et al., 2016).

Etant donné que le stade MCI est un syndrome hétérogène car il rassemble des étiologies différentes, il est essentiel de trouver des biomarqueurs permettant de différencier un patient MCI qui développera une MA d'un patient MCI qui développera une autre démence. Or, **la combinaison A β 42/p-tau/t-tau permet une détection des patients MCI qui développeront une MA avec une sensibilité de 68%, une spécificité de 97% ainsi que des valeurs prédictives positive et négative de 94% et de 81% respectivement**.

Les biomarqueurs du LCS permettent de distinguer une MA des autres causes de démence avec une sensibilité et une spécificité proche de 85% (Smach et al., 2009). De plus, une étude analysant les taux de p-tau et t-tau dans le LCS de 192 sujets atteints de MA, de démence fronto-temporale, de démence à corps de Lewy, de démence vasculaire ou autre désordre neurologique et de sujets sains, a trouvé que le taux de **p-tau permet de distinguer les patients atteints de MA des autres avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 80%. P-tau serait plus efficace que t-tau pour différencier les patients atteints de MA des patients non MA déments ou non, surtout en ce qui concerne la démence fronto-temporale** (le test différencie MA et démence fronto-temporale avec une sensibilité de 58% pour t-tau contre 90% pour p-tau) (Buerger et al., 2002). Ces biomarqueurs différencient notamment la MA des démences vasculaires avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 85% (de Jong et al., 2006).

Des valeurs seuils ont été proposées présentées dans le **Tableau 13** pour séparer les patients atteints de MA des patients souffrant d'autres causes de démence, et les patients MCI qui développeront une MA contre les patients MCI qui développeront une autre démence.

Biomarqueur (valeur seuil, pg/mL)		Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (VPP) (%)	Valeur prédictive négative (VPN) (%)
Patients déments : MA vs autres	Aβ1-42 (197.7)	75.5	66.0	87.0	40.9
	p-tau (181P)	77.4	73.3	91.1	47.8
	t-tau (86.0)	66.0	80.0	92.1	40.0
Patients MCI* : MCI-MA vs MCI-Autres	Aβ1-42	58.5	63.3	77.5	41.3
	p-tau (181P)	50.9	79.2	84.4	42.2
	t-tau	39.6	91.8	91.3	41.3

Tableau 13 : Valeurs seuils proposées (Lewczuk et al., 2008) de taux d'Aβ1-42, p-tau et t-tau dans le LCS pour distinguer les patients déments atteints de MA des autres démences (MA vs autres) et les patients MCI qui développeront une MA (MCI-MA) de ceux qui développeront une autre démence (MCI-Autres).

**Les valeurs seuils utilisées pour séparer MCI-MA vs MCI-Autres sont dérivées de celles utilisées pour la distinction MA vs Autres.*

c. Bilan

Les biomarqueurs du LCS sont donc très intéressants dans l'identification des stades pré-démementiels mais aussi cliniques de la MA. Les valeurs de sensibilité et de spécificité sont fortement améliorées lorsque ces biomarqueurs sont utilisés simultanément.

Mattsson et son équipe ont indiqué dans une publication récente, que les informations scientifiques recueillies sur l'intérêt des biomarqueurs issus du LCS sont suffisantes pour considérer la **phase 3 comme achevée** (Tableau 14). Des études sont en cours pour évaluer les phases 4 et 5.

Evolution de la recherche sur un biomarqueur donné	
Phase 1	Pistes intéressantes
Phase 2	Evaluation de la précision dans la différenciation patient sain et patient MA
Phase 3	Utilité dans la distinction des patients MCI
Phase 4	Utilité sur le terrain
Phase 5	Etude de l'impact diagnostique et financier

Tableau 14 : Description des différentes phases de la recherche pour établir l'utilisation d'un biomarqueur d'après (Mattsson et al., 2017).

Cette étude insiste sur **l'importance de standardiser les méthodes d'analyse** pour réduire la variabilité des résultats obtenus, **d'augmenter la spécificité de ces marqueurs** par rapport aux maladies dégénératives autres que la MA et **d'analyser l'intérêt des marqueurs du LCS par rapport aux autres biomarqueurs** (Mattsson et al., 2017).

2.2. Biomarqueurs issus de l'imagerie

Les différentes techniques d'imagerie sont utilisées pour améliorer le diagnostic de la MA et évaluer la sévérité de l'atteinte. La Figure 54 en annexe décrit les différentes structures dont il sera sujet dans l'ensemble de cette partie.

a. Tomodensitométrie

La tomodensitométrie peut permettre l'observation d'une atrophie cérébrale générale associée à un élargissement des ventricules et des sulci corticaux mais ce sont des

changements tardifs et n'ont donc **pas d'intérêt dans la détection précoce de la maladie d'Alzheimer** (Varghese et al., 2013).

b. Modalités anatomiques de l'IRM

Le lobe temporal médian, qui inclut l'hippocampe, l'amygdale, le cortex entorhinal et le cortex parahippocampique, est une des premières structures touchées par les lésions de la MA notamment par la DNF décrit par Braak. L'analyse IRM s'est donc particulièrement intéressée à cette région et l'atrophie du lobe temporal médian est aujourd'hui un biomarqueur validé de la MA (Frisoni et al., 2010).

- Données sur le lobe temporal médian

Une étude à grande échelle réalisée sur 676 individus cliniquement sains, atteints de MA ou de MCI, a montré que **l'atrophie du lobe temporal est inversement corrélée aux performances cognitives actuelles** et est **prédictive d'un déclin cognitif futur et d'un passage du stade MCI à MA** (Hua et al., 2008).

L'atrophie du lobe temporal médian a également montré de très bonnes capacités diagnostiques avec **91% de sensibilité et 94% de spécificité dans le diagnostic de la MA par rapport aux autres pathologies cérébrales** comme la démence à corps de Lewy et les démences vasculaires, ces démences ayant été confirmées par autopsie (Burton et al., 2009). L'atrophie du lobe temporal interne permettrait également de prédire à la conversion de MCI en MA. En effet, les patients MCI présentant des signes d'atrophie du lobe temporal médian auraient au moins 1,5 fois plus de risque de développer une MA que les patients contrôles (Korf et al., 2004). C'est pour ces raisons que l'atrophie du lobe temporal médian observé à l'IRM est proposé **comme un des critères diagnostiques par Dubois (Dubois et al., 2007)**.

- Données sur l'hippocampe

Les changements précoces liés à la MA pouvant être détectés à l'IRM sont décrits par Apostolova dans une étude réalisée en 2010, ils correspondent à une **atrophie de l'hippocampe et plus particulièrement la zone CA1 et le subiculum** de l'hippocampe. Ces changements sont présents **avant même l'apparition des premiers signes cliniques** puisqu'ils sont détectés 3 ans environ avant le diagnostic de MCI et 6 ans avant le diagnostic de MA probable. Environ 3 ans plus tard, l'atrophie **s'étend aux zones CA2 et CA3**. De plus, la présence d'une atrophie de la zone CA1 et du subiculum serait **prédictif d'un déclin cognitif vers une MCI** (Apostolova et al., 2006) et l'extension vers les zones CA2 et CA3 serait **prédictif d'un passage de MCI à MA**. A l'inverse, **l'absence d'atrophie du subiculum et de CA1 est prédictif d'un stade MCI qui n'évolue pas** (Apostolova, Mosconi, et al., 2010).

Bien que la mesure du **volume** de l'hippocampe soit considérée comme la mesure structurelle la plus fiable et la plus précoce pour suspecter une MA (Hempel et al., 2008), certaines études se basent plutôt sur sa **forme** pour prédire la conversion de MCI à MA. (Yang et al., 2012).

L'IRM semble être assez représentative de l'évolution pathologique de la maladie. En effet, **l'atrophie de l'hippocampe calculée sur les images IRM** (CA1 à CA4, gyrus denté,

subiculum, gyrus parahippocampal) **est fortement corrélée à l'atrophie mesurée à l'histologie et à la perte neuronale** (Bobinski et al., 2000). De la même façon, une analyse IRM de l'hippocampe suivi d'un diagnostic post-mortem a montré une **corrélation importante entre le degré d'atrophie de l'hippocampe et le stade de dégénérescence neurofibrillaire selon Braak (ainsi qu'avec la fonction cognitive)**. L'analyse des zones hippocampales et péri-hippocampales par IRM **est donc représentatif de l'évolution pathologique de la maladie d'Alzheimer *in vivo*** (Jack et al., 2002), (Burton et al., 2009).

Une méta-analyse sur neuf études (595 patients atteints de MA et 212 contrôles) a montré que le **taux d'atrophie de l'hippocampe** est significativement différent entre sujets atteints de la MA et sujets sains (Barnes et al., 2009), il pourrait donc être possiblement utilisé comme biomarqueur de la MA. Mais, bien que sensible, **l'atrophie de l'hippocampe n'est pas spécifique de la MA** car elle est présente également dans la démence à corps de Lewy, la démence fronto-temporale et les démences vasculaires. (Jack et al., 2002).

- Données sur le cortex entorhinal

Le volume du cortex entorhinal est possiblement un biomarqueur **plus précoce encore que la volume de l'hippocampe** étant donné le processus de dégénérescence décrit par Braak (Hampel et al., 2008), (Pihlajamäki et al., 2009).

Les études concernant le cortex entorhinal ne sont pas toutes concordantes. Certaines montrent que l'atrophie du cortex entorhinal serait plus précoce que celle de l'hippocampe mais n'aurait pas d'intérêt diagnostique par rapport à l'hippocampe lors de MA déclarée (Pennanen et al., 2004) (Xu et al., 2000). D'autres études montrent que l'analyse volumétrique du cortex entorhinal est plus discriminante que celui de l'hippocampe dans la distinction entre patients atteints de MCI, de MA et patients sains (Jauhiainen et al., 2009). Il en ressort que le **cortex entorhinal montre un intérêt au moins dans les phases précoces de la maladie d'Alzheimer mais son étude est difficile à réaliser (Hampel et al., 2008) (Xu et al., 2000) bien que des méthodes automatisées permettraient de faciliter ces études.**

- Données sur les ventricules latéraux

La sensibilité et la précision de diagnostic de la conversion MCI en MA grâce à la forme ou au volume des ventricules latéraux ne permettent pas de l'utiliser seuls (ne dépassent pas 70%) (Yang et al., 2012) et ne permettent pas non plus de différencier clairement les patients sains des patients atteints de MA (Scheltens et al., 1992).

- Associations de biomarqueurs

L'hippocampe mais aussi le cortex entorhinal et le cerveau entier montrent une atrophie corrélée à l'intensité des signes cliniques et à la vitesse d'évolution : plus l'atrophie est importante, plus les signes progressent rapidement (Jack et al., 2004). **L'utilisation de plusieurs biomarqueurs volumétriques ou morphométriques avec la prise en compte des données cliniques (fonction cognitive, âge) permettent d'optimiser fortement la précision diagnostique et est recommandée par plusieurs études (Teipel, Born, et al., 2007), (Moradi et al., 2015), Liu, 2011).**

- Apport des techniques automatisées d'analyse d'images

La définition de ROI pour analyser les images de patients atteints de MA a comme inconvénient de ne pas considérer l'ensemble du cerveau et de se focaliser seulement sur certaines régions. Certaines méthodes d'analyse d'images, automatisées, ont permis de s'affranchir de cet inconvénient.

Volumétrie basée sur le voxel ou VBM (voxel-based volumetry)

La **VBM** est la méthode la plus utilisée actuellement. Elle ne permet pas de diagnostic individuel car elle est basée sur l'utilisation de cohortes mais elle permet de montrer les variations de l'ensemble du cerveau sur une cohorte de patients.

Des études VBM ont montré que l'atrophie ne se limite pas simplement au lobe temporal médian mais touche également d'autres structures corticales. En effet, il a été rapporté une **atrophie de la substance grise globale chez patients atteints de MCI** (atrophie globale de 6.5 % par rapport aux patients contrôles) localisée **surtout dans les lobes temporaux médians** mais présente également de façon plus faible dans les *lobes temporaux latéraux, pariétaux, le gyrus cingulaire antérieur et le thalamus* (Karas et al., 2004 ; Pennanen et al., 2005). De plus, les patients **MCI de type amnésique** avec uniquement un déclin progressif de la mémoire épisodique auraient une forte atrophie de la substance grise surtout au niveau des zones hippocampiques qui s'étendrait également au gyrus cingulaire, au cortex temporal et pariétal (Chételat et al., 2002). Hämäläinen suggère qu'il serait possible de différencier les patients MCI stables des patients MCI progressifs grâce à la technique VBM (évolution en MA dans les 3 ans). En effet, les sujets MCI progressifs ont présenté une atrophie corticale temporopariétale gauche et cingulaire postérieure et du précuneus ainsi qu'une tendance à l'atrophie hippocampique contrairement aux patients MCI stables (Hämäläinen, 2007b). En plus de pouvoir différencier les patients MCI stables des progressifs, il serait également possible de différencier les patients qui développeront précocement la MA des patients qui la développeront tardivement. En effet, **les premiers développent une atrophie majoritairement dans le cortex cingulaire postérieur alors que les seconds développent surtout une atteinte du lobe temporal médian** (Dickerson et al., 2017). Cette atrophie est mise en évidence dans les *lobes temporaux, pariétaux et le gyrus cingulaire* pour les **patients atteints de MA** (taux d'atrophie de 12.3% par rapport aux patients contrôles) (Karas et al., 2004). Baron et son équipe ont mis en évidence une **gradation de l'atrophie de la substance grise** chez les patients atteints de la MA (**dans l'ordre décroissant d'importance**) : **la zone temporale médiane, le gyrus cingulaire postérieur, le précuneus, l'aire d'association temporopariétale et le lobe frontal** (Baron, 2001). De plus, l'atrophie ne semble pas diffuse mais localisée surtout dans certaines zones des lobes atteints notamment en ce qui concerne le lobe temporal médian (Busatto et al., 2003).

Des études récentes montrent de plus en plus une hétérogénéité au sein de la MA avec l'existence de sous-types. **En effet, les patients MA très légers peuvent être catégorisés cliniquement en 3 groupes avec une haute reproductibilité (>90%) : ceux avec une atrophie pariétale dominante, ceux avec une atrophie temporale médiane dominante et ceux avec**

une atrophie diffuse. Les premiers montrent une atteinte clinique plus sévère dans l'ensemble des domaines cognitifs alors que les seconds montrent une atteinte majoritaire du langage et des fonctions exécutrices (Park et al., 2017).

- Catégorisations clinico- pathologiques : les sous-types de MA

Des études récentes montrent de plus en plus une hétérogénéité parmi la pathologie Alzheimer avec l'existence de sous-types. **En effet, les patients MA très légers peuvent être catégorisés cliniquement en 3 groupes avec une haute reproductibilité (>90%) : ceux avec une atrophie pariéto- dominante, médio-temporo-dominante et diffuse.** Les premiers montrent une atteinte clinique plus sévère dans l'ensemble des domaines cognitifs, les seconds montrent une atteinte majoritaire du langage et des fonctions exécutrices que les troisièmes (Park et al., 2017).

D'autres ont montré trois sous-groupes en fonction de l'atrophie : typique, prédominant dans la région limbique et enfin absent hippocampe (Ferreira et al., 2017) (Whitwell et al., 2012) conforté par une étude histopathologique (Murray et al., 2011b)

Morphométrie basée sur la déformation ou DBM (deformation-based morphometry)

La **DBM**, qui compare les images IRM du patient à un template (images d'un cerveau standard), différencierait **les patients MA des patients sains dans 80% des cas et prédirait la conversion du stade MCI à MA** dans les 18 mois pour 70 à 80% des cas (Teipel, Born, et al., 2007), (Koikkalainen et al., 2011). Une précision de 72% a été atteinte lors d'une étude TBM (pour *Tensor based morphometry*, variante de la DBM, réalisée sur 772 patients) dans la différenciation des patients MCI stables et MCI progressifs (Koikkalainen et al., 2011). Une autre étude TBM (sur 676 individus) a permis de **prédire le déclin cognitif chez les patients sains et les patients atteints de MCI.** Cette technique a donc un intérêt dans la recherche des patients à risque de développer la MA (Hua et al., 2008). Cette méthode serait davantage utilisable pour le diagnostic individuel que ne l'est la VBM (Hampel, 2008).

Mesure de l'épaisseur corticale

Une autre méthode consiste à **déterminer l'épaisseur corticale** dans l'ensemble du cerveau. L'atrophie corticale est liée à l'importance de l'atteinte cognitive même dans les stades les plus précoces de la maladie. Dickerson propose l'utilisation de la morphométrie corticale comme méthode pour reconnaître les zones atteintes qui seront ensuite étudiées plus précisément par analyse ROI (Dickerson et al., 2009). Lorsque Dickerson et son équipe se sont intéressés aux régions les plus touchées, ils ont noté un début d'atrophie significative chez des patients asymptomatiques presque 10 ans avant l'apparition d'une démence et l'atrophie du cortex augmentait le risque de développer une démence d'un facteur 3,4. **La mesure de l'épaisseur corticale est donc un possible biomarqueur de neurodégénérescence précoce (Dickerson et al., 2009).** Ce sont surtout les régions allocorticales des lobes temporaux médians et du gyrus parahippocampique qui montrent une atrophie avec une perte de plus 1,25 mm (Lerch et al., 2005). **La précision diagnostique permettant la distinction entre patients atteints de MA et patients sains est de plus de 90 % pour le lobe temporal**

médian et les structures limbiques. La précision diagnostique atteint 100% lorsqu'on utilise plusieurs zones dont le gyrus parahippocampique (Lerch et al., 2008). Cependant, la précision diagnostique pour distinguer patients atteints de MCI et patients sains reste encore à évaluer.

Mise au point de nouvelles techniques d'analyse de l'IRM

Les mesures en IRM peuvent se faire par plusieurs méthodes. La méthode **manuelle est le gold standard** mais demande beaucoup de temps et se réalise dans certaines zones choisies étant donné la complexité de l'analyse de l'IRM. Ces champs d'étude sont appelés ROI pour «region-of-interest» (Hampel et al., 2008) et ont été étudiées comme possible biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer. Etant donné le temps nécessaire à l'analyse manuelle par ROI, de nouvelles **méthodes semi-automatisées** ont été mises au point pour permettre faciliter la mesure tout en gardant une précision diagnostique élevée (0.94% pour la méthode automatique, 0.99% pour la méthode manuelle) (Hsu et al., 2002).

De plus, récemment ont été mis en place des **programmes automatisés avec algorithme d'apprentissage et utilisation de ROI** donnent de très bons résultats : 96.5% d'efficacité pour distinguer MA léger d'individus sains, 91.74% pour MCI versus contrôle et 88.99% pour MCI stable versus progressif (Long et al., 2017). Ces algorithmes d'apprentissage qui s'appuient sur une base de données définie **permettent de prédire la conversion de MCI en MA 1 à 3 ans plus tôt avant cette conversion et facilitent le traitement de nombreuses données avec une bonne précision diagnostique.** Ils **prennent en compte des données cliniques** (statut cognitif et âge) qui permettent **d'améliorer la précision diagnostique de la conversion de MCI en MA** (Moradi et al., 2015). D'autant plus que certaines études ont montré que dans les stades précoces de la MA et de MCI amnésique, les tests cognitifs restent les meilleurs tests prédictifs de progression de la MA (Fleisher et al., 2008).

Bilan sur les biomarqueurs IRM anatomiques

Le biomarqueur structural le plus utilisé et le plus reconnu serait la **volumétrie de l'hippocampe** (Hampel, 2008) avec environ 80% d'efficacité dans la prédiction de la conversion des stades MCI en MA. **L'atrophie du lobe temporal médian dont le cortex entorhinal semble être également un biomarqueur intéressant** car il serait prédictif d'un déclin cognitif et augmenterait le risque de développer une MA. D'autres biomarqueurs structuraux sont également intéressants comme le volume du cortex entorhinal, des lobes temporaux internes ou des ventricules latéraux mais sont davantage controversés et plus compliqués à mettre en œuvre.

Néanmoins, l'apparition de **techniques automatisées** telles que la **VBM**, la **DBM** ou la **mesure de l'épaisseur corticale** ont mis en évidence des altérations structurales en dehors de l'hippocampe et du cortex entorhinal et prennent en compte l'ensemble du cerveau. Ceci permet d'analyser rapidement plusieurs biomarqueurs structuraux montrant des meilleures performances diagnostiques car ils utilisent plusieurs biomarqueurs.

De plus, avec la mise en place des **algorithmes d'apprentissage**, il est possible de distinguer avec une grande précision de plus en plus tôt une évolution pathologique vers une MCI ou une MA. **Ces algorithmes permettent d'incorporer plusieurs biomarqueurs ainsi que des données cliniques telles que l'âge et la fonction cognitive.** Ces nouvelles méthodes montrent de bons résultats et doivent encore être investiguées.

c. Modalités fonctionnelles de l'IRM

IRM de diffusion et IRM du tenseur de diffusion

L'IRM de diffusion est une modalité fonctionnelle de l'IRM qui permet de caractériser les mouvements microscopiques des molécules d'eau au sein d'un tissu (Varghese et al., 2013). Les molécules d'eau peuvent se déplacer dans toutes les directions comme dans le LCS (diffusion isotrope) ou de manière orientée (diffusion anisotrope) comme dans les axones de la substance blanche. Ainsi, lorsqu'une lésion est présente sur l'axone, la diffusion des molécules d'eau perd son caractère anisotrope et devient isotrope. **L'IRM de diffusion permet donc d'évaluer l'intégrité de la substance blanche cérébrale et de l'état de la connectivité cérébrale** (Kremer et al., 2008 ; IMAIOS, 2008).

La technique de diffusion a évolué ces dernières années et a permis, grâce à l'imagerie du tenseur de diffusion, de caractériser l'orientation des fibres de substance blanche dans l'encéphale. L'imagerie du tenseur de diffusion nécessite l'acquisition d'images pondérées en diffusion dans au moins 6 directions de l'espace, ainsi que l'acquisition d'images sans gradient de diffusion. Plusieurs biomarqueurs peuvent être extraits de l'imagerie de diffusion et de l'imagerie du tenseur de diffusion : le coefficient de diffusion apparent (ADC pour *Apparent Diffusion Coefficient*), la fraction d'anisotropie (FA pour *Fractional Anisotropy*), la diffusivité axiale (AD pour *Axial Diffusivity*), la diffusivité radiale (RD pour *Radial Diffusivity*) et la diffusivité moyenne (MD pour *Mean Diffusivity*). **L'interprétation de ces différents paramètres est cependant délicate** et il est conseillé de ne pas interpréter uniquement la FA seule car c'est un paramètre sensible mais peu spécifique. La FA est diminuée dans une grande proportion de neuropathies (Alexander et al., 2007).

Les lésions de la substance blanche liées à l'âge seraient davantage localisées dans le cerveau antérieur (substance blanche du lobe frontal, cingulum antérieur, le genou du corps calleux) alors que **les patients présentant un stade précoce de démence montrent peu de lésions au niveau du cerveau antérieur et davantage dans la substance blanche du cerveau postérieur** (Head et al., 2004 ; Medina et al., 2006 ; Chua et al., 2008).

Dans le cerveau postérieur, ce sont le **cingulum et le gyrus parahippocampique postérieur** qui sont les plus atteints (Chua et al., 2008 ; Stebbins, Murphy, 2009 ; Clerx et al., 2012). Une étude de Teipel *et al.* rapporte que dans la MA, ce sont les axones se projetant au sein du cortex qui sont touchés (notamment ceux du **corps calleux, du cingulum, du fornix, de la substance blanche des lobes temporaux, frontaux et occipitaux**), alors que les fibres se projetant en dehors du cortex (système extrapyramidal, pyramidal et projections

somatosensorielles) sont préservées. La MA est donc caractérisée par une altération préférentielle des fibres ayant des efférences intra-corticales (Teipel, Stahl, et al., 2007).

Les aires corticales pour lesquelles la FA est la plus modifiée lors de MA sont les **aires temporales, pariétales et occipitales majoritairement ainsi que l'aire frontale** (Head et al., 2004 ; Huang et al., 2007). Les zones motrices et visuelles primaires ne sont pas touchées (Head et al., 2004 ; Huang et al., 2007 ; Chua et al., 2008 ; Stebbins, Murphy, 2009).

Les patients MCI présentent une distribution lésionnelle similaire à celle décrite pour la MA, mais les lésions sont moins sévères et plutôt localisées au niveau du lobe temporal et pariétal (Medina et al., 2006 ; Huang et al., 2007 ; Chua et al., 2008).

Il est supposé que l'altération de la FA serait liée à une **altération des axones** (Song et al., 2003) et reflèterait une **diminution de la connectivité** entre les zones que ces axones relie (Medina et al., 2006). L'altération de l'anisotropie est également corrélée à une altération des performances cognitives mais la majorité des changements détectés pourraient n'être liés qu'à l'atrophie corticale de la substance grise et non pas aux modifications axonales. Cependant, les modifications de diffusivité radiale dans la partie postérieure du lobe fronto-occipital inférieur et du faisceau longitudinal seraient indépendantes de l'atrophie corticale (Bosch et al., 2012).

En conclusion sur l'imagerie de diffusion, celle-ci permet de détecter précocement des modifications de la substance blanche. Ces modifications sont majoritairement situées dans les **parties postérieures du cerveau** dont le lobe **pariétal** et **temporal**, et sont interprétées comme des **lésions axonales** conduisant à une **altération de la connectivité du cerveau**. Certaines études considèrent cependant que la modification des paramètres issus de l'imagerie du tenseur de diffusion n'est pas primaire mais secondaire à l'atrophie corticale. Des études longitudinales supplémentaires sont encore nécessaires pour connaître la sensibilité et la spécificité des paramètres issus de l'imagerie du tenseur de diffusion dans le diagnostic des patients MCI susceptibles de développer une MA.

IRM fonctionnelle

La maladie d'Alzheimer n'est pas seulement une altération histopathologique du cerveau mais également une altération de la connectivité synaptique voire un syndrome de déconnexion calleuse (Lakmache et al., 1998 ; Delbeuck et al., 2003). En effet, il est supposé que l'apparition des dysfonctionnements synaptiques précède l'apparition des changements structuraux liés à la perte neuronale (Pihlajamäki et al., 2009). La recherche s'est donc portée sur l'étude de l'IRM fonctionnelle ou fIRM qui permet l'étude des fonctions touchées par la MA, contrairement aux modalités anatomiques de l'IRM.

L'IRM fonctionnelle est une technique d'imagerie qui permet de mesurer l'activité du cerveau au repos et pendant la réalisation de tâches cognitives (Hampel et al., 2008). Aucune injection de produit de contraste n'est nécessaire ni d'exposition aux radiations. Une des techniques les plus utilisées en fIRM est celle du niveau d'oxygénation du sang appelé

BOLD (pour *Blood Oxygen Level-Dependant*) qui reflète l'activité cérébrale (Biagioni, Galvin, 2011).

- Perte d'activité lors de tâches cognitives

De nombreuses études ont montré une altération de l'activation ou de la désactivation de certaines zones pendant la réalisation de tâches cognitives. Les résultats de quelques études sont résumés dans le **Tableau 15** ci-dessous.

	MA	MCI
Lobe temporal médial	<ul style="list-style-type: none"> ↘ activation (Machulda et al., 2003) ↘ activation (Sperling, 2007) 	<ul style="list-style-type: none"> ↘ activation (Machulda et al., 2003)
Hippocampe	<ul style="list-style-type: none"> ↘ activation (Dickerson et al., 2005) ↘ activation (Lustig et al., 2003) 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ activation (Dickerson et al., 2005) ↗ activation (hippocampe postérieur) (Hämäläinen, Pihlajamäki, et al., 2007)
Gyrus parahippocampal		<ul style="list-style-type: none"> ↗ activation (Hämäläinen, Pihlajamäki, et al., 2007)
Région cingulaire Antérieure Postérieure	<ul style="list-style-type: none"> ↘ désactivation (Lustig et al., 2003), ↘ désactivation (Rombouts et al., 2005) 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ activation (Li et al., 2009) ↘ désactivation (Rombouts et al., 2005)
Précunéus	<ul style="list-style-type: none"> ↘ désactivation (Rombouts et al., 2005) 	<ul style="list-style-type: none"> ↘ désactivation (Rombouts et al., 2005)
Région frontale Inférieure Moyenne Préfrontale	<ul style="list-style-type: none"> ↘ désactivation (Rombouts et al., 2005) ↘ activation (Li et al., 2009) 	<ul style="list-style-type: none"> ↘ désactivation (Rombouts et al., 2005) ↗ activation (Li et al., 2009) ↗ activation (Li et al., 2009)
Région pariétale Inférieure Médial	<ul style="list-style-type: none"> ↘ désactivation (Lustig et al., 2003) 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ activation (Li et al., 2009)

Tableau 15 : Tableau récapitulatif des études réalisées sur l'IRM fonctionnelle : altérations de l'activation ou de la désactivation de différentes zones cérébrales pendant la réalisation de tâches cognitives chez les patients atteints de MA.

Activation : lorsque la tâche est effectuée, les zones concernées sont activées normalement

Désactivation : lorsque la tâche est effectuée, les zones concernées sont désactivées normalement

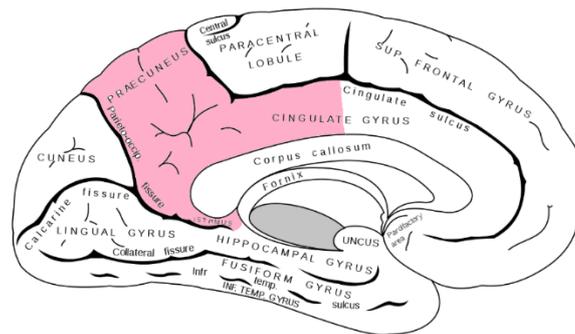


Figure 37 : Illustration du cortex cingulaire postérieur et du précuneus (partie crâniale à droite et partie caudale à gauche) d'après (Carter, Gray, Book, 1858)

La majorité des études chez les patients atteints de MA rapportent surtout **une diminution de l'activation cérébrale dans le lobe temporal médian dont l'hippocampe, associée à une diminution de la désactivation du réseau du mode par défaut (RMD)**. Or, le **réseau du mode par défaut (RMD)** est un réseau de sous-régions interactives dont le cortex cingulaire postérieur, le précuneus, le cortex préfrontal (Mevel et al., 2010). Ces zones sont **actives lorsque le cerveau est au repos mais désactivées lorsque le cerveau réalise une tâche cognitive**. La désactivation du réseau du mode défaut ainsi que l'activation de l'hippocampe seraient donc nécessaires à la réussite de l'encodage de la mémoire; l'absence ou la diminution de la désactivation de ce RMD diminuerait les performances mnésiques (Buckner et al., 2008 ; Uddin et al., 2009).

Les patients atteints de MA montrent une **diminution de la désactivation du RMD plus forte lors de tâche cognitive que les patients MCI** et de la même façon entre patient MCI et patient sain. Ces différences sont surtout **visibles au début de la phase de désactivation** qui est représentative de la réactivité et de l'adaptation du RMD. La baisse de désactivation du RMD semble être un phénomène **progressif s'aggravant au fur et à mesure que la pathologie de la MA avance** (Rombouts et al., 2005).

Les études ne sont pas si unanimes en ce qui concerne les patients MCI. En effet, l'hippocampe peut être hypo (Machulda et al., 2003) ou hyperactivé (Dickerson et al., 2005 ; Hämäläinen, Pihlajamäki, et al., 2007). De la même façon, la région cingulaire et la région frontale peuvent être hypo (Rombouts et al., 2005) ou hyperactivées (Li et al., 2009). L'hyperactivité observée au stade MCI dans plusieurs études est considérée comme compensatrice ou bien liée à une excitotoxicité possiblement liée au peptide A β (Li et al., 2009b ; Huijbers et al., 2015). **A l'inverse, les sujets atteints de MA montrent une activité diminuée de ces régions probablement due à un dysfonctionnement.**

L'étude réalisée par Hämäläinen illustre bien ce propos. En effet, les patients MCI montrent une *absence* d'activation et une atrophie de **l'hippocampe** antérieur qui est normalement activé chez les individus sains. Ils présentent néanmoins une *hyperactivation* des zones postérieures de l'hippocampe et des zones parahippocampiques par rapport aux individus contrôles. De plus, plus le volume de l'hippocampe est faible, plus l'activation parahippocampique est forte chez ces patients. **Ces arguments sont en faveur d'une**

suractivité compensatrice des zones jouxtant celles présentant un dysfonctionnement (Hämäläinen, Pihlajamäki, et al., 2007). Lors de tâches de mémorisation, l'activation de l'hippocampe se fait en parallèle à une désactivation pariétale. Or, une étude a montré que les individus MCI légers ont une hyperactivation de l'hippocampe associée à une désactivation pariétale forte, alors que les individus MCI marqués ont une hypoactivité de l'hippocampe avec une désactivation pariétale très faible (Celone et al., 2006). **Ainsi, en début d'évolution, les patients présentent une évolution en hyper de l'activité normalement observée (hyperactivation des zones normalement activées et désactivation forte des zones normalement désactivées) alors que lorsque la maladie progresse cliniquement, il se produit un inversement de l'activité normalement observée.**

Perte de diminution d'activité lors de tâches répétées

D'autres études ont montré une absence de désactivation du lobe temporal médian chez les patients atteints de MA lors de stimuli répétés. En effet, normalement lorsque des stimuli répétés sont réalisés, le lobe temporal médian s'active de moins en moins chez des patients sains. Les patients atteints de MA ne montrent pas cette diminution d'activité cérébrale (Pihlajamäki et al., 2008).

IRM fonctionnelle du cerveau au repos :

Dans la mesure où les patients atteints de MA à un stade avancé peuvent avoir des anomalies du comportement altérant la réponse aux tests cognitifs, il est difficile d'interpréter les résultats d'IRM fonctionnelle associés à ces tests (Pihlajamäki et al., 2009). Certaines études se sont donc concentrées sur l'IRM fonctionnelle de cerveaux au repos. En effet, le cerveau possède une activité spontanée et cette activité est modifiée chez les patients atteints de MCI et de MA (**Tableau 16**).

Zone cérébrale	MA	MCI
Cortex cingulaire Postérieur	<ul style="list-style-type: none"> ↘ activité (Wang et al., 2011) ↘ activité (Cha et al., 2013) ↘ activité (Greicius et al., 2004) 	<ul style="list-style-type: none"> ↘ activité (Cha et al., 2013) ↘ activité (Wang et al., 2011)
Précunéus	↘↘ activité (Wang et al., 2011)	↘ activité (Wang et al., 2011)
Lobe temporal médial Hippocampe	<ul style="list-style-type: none"> ↘ activité (Cha et al., 2013) ↘↘ activité (Li et al., 2002) ↘ activité (Greicius et al., 2004) 	↘ activité (Li et al., 2002)
Parahippocampal	<ul style="list-style-type: none"> ↘ activité (Liu et al., 2016) ↘ activité (Cha et al., 2013) 	<ul style="list-style-type: none"> ↘ activité (Liu et al., 2016) ↘ activité (Cha et al., 2013)
Frontal Supérieur Gyrus Moyen	<ul style="list-style-type: none"> ↗ activité (Wang et al., 2011) ↗ activité (Cha et al., 2013) 	↗ activité (Wang et al., 2011)
Temporal latéral	↗ activité (Wang et al., 2011)	↗ activité (Wang et al., 2011)
Pariétal Médial Latéral	<ul style="list-style-type: none"> ↘ activité (Wang et al., 2011) ↗ activité (Wang et al., 2011) 	<ul style="list-style-type: none"> ↘ activité (Wang et al., 2011) ↗ activité (Wang et al., 2011)
Noyau lentiforme	↘ activité (Wang et al., 2011)	↘ activité (Wang et al., 2011)

Tableau 16 : Tableau récapitulatif des études réalisées sur l'IRM fonctionnelle : modifications de l'activité cérébrale au repos chez les patients atteints de MA.

Les patients MA et MCI montrent une diminution de l'activité cérébrale par rapport aux patients contrôles (patients âgés cognitivement sains) dans le cortex cingulaire postérieur (Wang et al., 2011 ; Cha et al., 2013 ; Greicius et al., 2004), le précunéus (Wang et al., 2011) et le lobe temporal médian dont l'hippocampe (Li et al., 2002 ; Greicius et al., 2004 ; Cha et al., 2013) ainsi que dans le gyrus parahippocampique (Cha et al., 2013 ; Liu et al., 2016), le cortex pariétal médian et le noyau lentiforme (Wang et al., 2011). Cette activité est d'autant plus diminuée que l'atteinte cognitive est forte (Li et al., 2002 ; Wang et al., 2011 ; Liu et al., 2016). Les patients MCI présenteront donc une diminution plus faible que les patients MA.

Une augmentation d'activité est rapportée dans les zones plus latérales comme le cortex pariétal latéral, temporal latéral, le cortex frontal supérieur (Wang et al., 2011) et moyen (Cha et al., 2013) possiblement expliquée par une compensation de l'hypoactivité des zones adjacentes comme le cortex cingulaire postérieur et le précunéus (Cha et al., 2013).

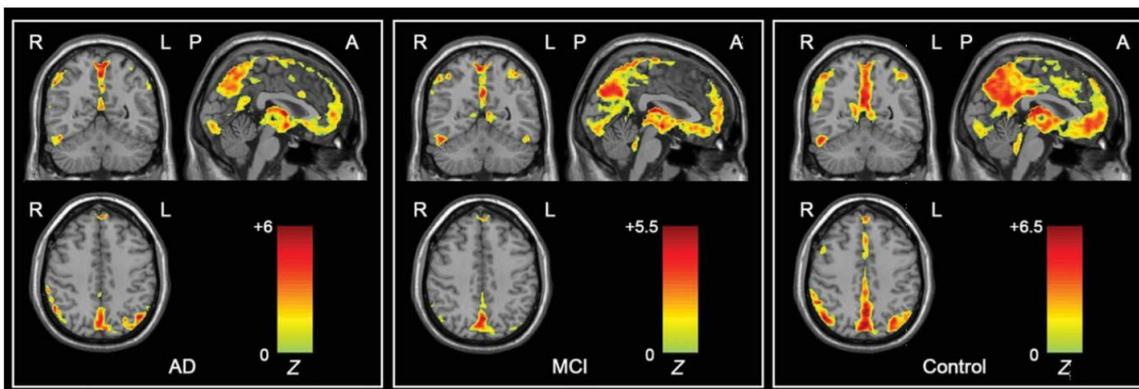


Figure 38 : Visualisation d'une hypoactivité forte dans le cortex cingulaire postérieur et le précunéus (en rose sur le schéma) chez les individus MCI (au milieu) et MA (à gauche) par rapport aux contrôles (à droite). A : antérieur, P : postérieur, L : gauche, R : droite. Illustration d'après (Wang et al., 2011).

En conclusion, les patients atteints de MA ou MCI présentent des anomalies de l'activité cérébrale visualisée lors de certaines tâches cognitives mais aussi lorsque le cerveau est au repos ; et ce, par rapport aux patients contrôles. En effet, **le lobe temporal médian démontre une diminution d'activité que ce soit ou non au repos**. En revanche, **le cortex cingulaire postérieur et le précunéus ne sont pas correctement désactivés lors de la réalisation de tâches ; de plus, ils ne sont pas correctement activés au repos**. L'IRM fonctionnelle montre donc **un pattern d'activité différent selon l'atteinte cognitive** et l'activité mesurée pourrait être un biomarqueur intéressant. Seulement, peu d'études se sont intéressées à son utilisation dans le diagnostic différentiel de la MA. Une étude rapporte des différences entre la MA et la démence à corps de Lewy mais sans que ces différences soient extrapolables (Sauer et al., 2006). De plus, certains auteurs montre que les différences d'activation de l'hippocampe ne permettent pas de différencier patient sain de patient MCI ou MA (Jauhiainen et al., 2009). Il est donc difficile de conclure par rapport à l'utilisation de l'IRM fonctionnelle en temps qu'outil diagnostique. Cependant, cette modalité présente un intérêt certain dans la compréhension des anomalies cérébrales fonctionnelles observées chez les patients (Biagioni, Galvin, 2011).

d. Tomographie à émissions de positons

La tomographie par émission de positons (TEP ou PET pour *Positron Emission Tomography*) est une technique d'imagerie médicale nucléaire qui permet de **mesurer la présence de ligand dans le parenchyme cérébral**. Dans le cadre de la MA, la TEP vise à détecter la présence d'anomalies métaboliques, de neurodégénérescence et de protéines tau et amyloïde.

Un **traceur marqué avec un radioisotope à courte durée de vie** est injecté au patient par voie intra-veineuse. Le traceur se fixe à une molécule cible, la désintégration de l'atome radioactif libère un positon qui une fois fixé à un électron du milieu libère deux photons en même temps. L'arrivée des deux photons au niveau des capteurs permet de localiser leur origine. Une image est ensuite créée grâce à un algorithme de reconstruction (Brownell et al.,

1969). Grâce à cette technologie, il est donc possible de **visualiser la localisation des dépôts amyloïdes et de la neurodégénérescence** (Rosa-Neto, Leuzy, 2008).

Examen TEP - ¹⁸Fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG) Scan

Le ¹⁸Fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) est un ligand analogue du glucose dont un des hydroxyles a été remplacé par un fluor radioactif. Il permet donc de **visualiser l'utilisation du glucose** au niveau cérébral et donc le **métabolisme** des cellules cérébrales. La TEP-FDG réalisée chez des individus au repos reflète ainsi l'intégrité synaptique (Rocher et al., 2003) et l'activité fonctionnelle (Sokoloff, 1977).

De nombreuses études se sont intéressées à la TEP-FDG car il est supposé que la détection d'une anomalie du métabolisme précéderait l'installation d'une lésion définitive.

- Anomalies mises en évidence chez les patients de la MA

Les **anomalies du métabolisme mises en évidence chez les sujets atteints de MA** ont d'abord été localisées dans le **cortex cingulaire postérieur et dans le précunéus** (Minoshima et al., 1997) puis dans le **cortex pariétal postérieur, pariéto-temporal médial** (de Leon et al., 2001) ainsi que dans certaines aires **frontales** (Mosconi et al., 2004) et **occipitales** (Alexander et al., 2002) notamment dans les aires d'association corticales. Une étude longitudinale chez des patients atteints de MA a montré que le cortex pariétal, le cortex temporal, le cortex frontal et le cortex cingulaire postérieur subissent une diminution du métabolisme sur un an et que le métabolisme cérébral visualisé par TEP-FDG est possiblement un biomarqueur sensible de la progression de la MA (Alexander et al., 2002). De plus, **les patients présentant une MA précoce montrent un hypométabolisme plus sévère dans les régions pariétales, frontales et subcorticales** (Kim et al., 2005). Les zones touchées par un hypométabolisme concordent aux zones que l'IRM fonctionnelle identifie comme anormales (cf. section précédente).

Le cortex sensitivo-moteur et visuel, le thalamus, le cervelet et les noyaux de la base ne sont pas touchés (Nobili, Morbelli, 2010). **L'atteinte ou non de l'hippocampe n'est pas tranchée** selon les études. Certaines ayant appliqué la méthode de ROI ont démontré un hypométabolisme limbique (De Santi et al., 2001 ; de Leon et al., 2001 ; Nestor et al., 2003), alors que des auteurs utilisant d'autres méthodes ne l'ont pas rapporté (Minoshima et al., 1997 ; Ishii et al., 1998) sans que ne soit déterminé si cette différence est due ou non à la méthode d'analyse (Mosconi, 2005).

- Prédiction de la conversion MCI en MA

Les recherches se sont également intéressées aux **patients atteints de MCI** pour essayer de savoir s'il était possible de **prédire la conversion en MA**.

Les patients MCI qui évolueront vers une MA dans l'année montrent une **diminution bilatérale du métabolisme dans les aires préfrontales puis une progression dans le cortex pariétal et cingulaire postérieur, ce qui n'est pas observé chez les patients MCI stables** (Drzezga et al., 2003). Ces patients présentent également préférentiellement un hypométabolisme dans le cortex **temporal gauche** par rapport aux patients MCI stables

(Morbelli et al., 2010). De plus, une autre étude indique que les patients MCI qui développeront une MA montrent pas ou peu de différences métaboliques avec les patients MA alors que les patients MCI stables ont un métabolisme cortical plus actif que les patients MA (Forsberg et al., 2008).

La TEP-FDG est un bon **marqueur prédictif d'une évolution de MCI vers la MA** selon une étude à grande échelle (400 MCI, 200 avec MA débutante, 200 patients âgés contrôles) (Landau et al., 2010). La TEP-FDG serait même un meilleur prédicteur de conversion que certains biomarqueurs du LCS (p-tau) qui seraient davantage prédictifs d'un déclin cognitif (Fellgiebel et al., 2007).

L'analyse longitudinale de l'évolution du métabolisme cérébral mesuré par TEP-FDG pour des patients atteints de MCI, a montré que les individus MCI ne présentant pas d'hypométabolisme n'ont pas évolué vers une démence alors que la majorité de ceux présentant un **hypométabolisme temporo-pariétal** ont progressé vers une MA dans les deux ans (Cerami et al., 2015).

Des anomalies ont également été notées chez des **individus plus susceptibles de développer une MA car porteurs de l'allèle ApoE4**. Ceux-ci montrent précocement des anomalies similaires à celles observées chez les patients MA (**hypométabolisme dans le cortex cingulaire postérieur, le cortex préfrontal, temporal et pariétal**) (Reiman et al., 2004 ; Knopman et al., 2014).

- Reflet de la sévérité clinique

L'**hypométabolisme touchant le cortex cingulaire postérieur et le précunéus** serait un **signe précoce de déficit mnésique** (Morbelli et al., 2010 ; Huda et al., 2017).

Une étude ayant analysé les TEP-FDG de 395 patients suspects de MA et de 110 individus âgés contrôles, indique que **la topographie de l'hypométabolisme est clairement différente chez les patients potentiellement atteints de MA par rapport aux patients contrôles**, ce qui suggère un processus différent de celui associé au vieillissement normal. L'hypométabolisme retrouvé dans le **cortex d'association cingulaire postérieur, pariéto-temporal et préfrontal est corrélé à la sévérité de la démence** (Herholz et al., 2002).

Lorsque les résultats de TEP-FDG sont associés au score MMSE et au statut ApoE4 (individu porteur de l'allèle), les valeurs diagnostiques sont améliorées dans la prédiction de l'évolution d'un stade MCI vers la MA (FDG seul : précision de 0.742 et FDG associé à MMSE et statut ApoE4 : 0.804) (Arbizu et al., 2013). Silverman et *al.* ont montré que **la probabilité d'une diminution des capacités cognitives est 10 fois moins forte lorsque la TEP-FDG n'objective pas d'hypométabolisme par rapport à un examen positif** (Silverman et al., 2001). La TEP-FDG est donc **intéressante dans l'étude de l'évolution de la maladie**.

- Précision diagnostique

La précision diagnostique de la TEP-FDG a été investiguée par des études longitudinales avec ou non confirmation histopathologique, mais aussi grâce à des études multicentriques et des méta-analyses. Les données obtenues semblent indiquer que la TEP-FDG permet de détecter les patients atteints de MA avec une **bonne sensibilité et une bonne spécificité** (cf.

tableau ci dessous). La TEP- FDG permet même d'identifier les patients atteints de MA à un stade léger avec une sensibilité supérieure à 80% et une spécificité supérieure à 90% (Herholz et al., 2002).

Etude	Critères	Sensibilité	Spécificité
Etude longitudinale (138 cas) (Silverman et al., 2001)	Identification de patients MA avec confirmation histopathologique	94%	73%
Etude multicentrique (8 centres) transversale (110 contrôles et 395 MA probables) (Herholz et al., 2002)	Identification de patients atteints de MA Légers à modérés Très légers	93% 84%	93% 93%
Meta-analyse (15 articles) (Patwardhan et al., 2004)	Critères de diagnostic de la MA	86%	86%

Tableau 17 : Tableau récapitulatif des sensibilités et spécificités du TEP-FDG retrouvées par diverses études.

- Intérêt de la TEP-FDG dans le diagnostic différentiel de la MA

L'utilisation de la TEP-FDG peut être intéressante dans le diagnostic différentiel de la MA. En effet, certains auteurs montrent que la TEP-FDG permet de différencier la MA des autres causes de démence avec une **sensibilité de 93% et une spécificité de 87 %** (Tripathi et al., 2014). La TEP-FDG permet de différencier la MA d'une démence fronto-temporale et d'une démence à corps de Lewy avec une spécificité de 95% (Panegyres et al., 2009) et de 80% respectivement (Minoshima et al., 2001).

Etiologie de la démence	Déficits régionaux identifiés par imagerie neurométabolique
MA	Cortex pariétal, temporal, cingulaire postérieur en premier, cortex sensitomoteur, visuel primaire, striatum, thalamus et cervelet très peu touchés. Souvent asymétrique en début d'évolution.
Démence vasculaire	Aires corticales, sous-corticales et cérébelleuses.
Démence fronto-temporale	Cortex frontal, temporal antérieur et mésiotemporal en premier puis pariétal et temporal latéral, cortex sensitomoteur et visuel très peu touchés.
Maladie d'Huntington	Noyaux caudé et lentiforme en premier puis atteinte diffuse et progressive du cortex.
Maladie de Parkinson	Idem MA sauf peu d'atteinte de l'aire mésiotemporal et cortex visuel moins touché.
Démence à corps de Lewy	Idem MA sauf davantage d'atteinte du cortex occipital et possiblement cervelet

Tableau 18 : Intérêt du FDG TEP Scan dans le diagnostic différentiel de la démence. Tableau d'après (Silverman, 2004)

- Comparaison avec d'autres traceurs utilisés en TEP

La TEP-FDG serait un meilleur outil diagnostique que la TEP-amyloïde (Alexander et al., 2002 ; Chiotis et al., 2017). L'analyse des images par un expert semblerait une méthode plus pertinente que la méthode automatisée (Grimmer et al., 2016). La TEP-FDG est également un meilleur outil que la TEP-protéine tau dans le suivi des patients. La TEP- protéine tau donne des résultats inconstants d'un individu à l'autre et ne permet pas de prédire l'évolution de la maladie (Chiotis et al., 2017).

Examen TEP d'Aβ:

- TEP-PIB (Pittsburgh-Compound B)

Klunk et *al.* ont été les premiers à décrire l'utilisation de la TEP-PIB pour visualiser les dépôts amyloïdes (Klunk et al., 2001). L'utilisation de la TEP-PIB pour la détection des plaques a été **validée par des études post-mortem** (Clark et al., 2012). Les preuves obtenues ont permis de considérer le PIB comme un marqueur fiable puisqu'il permet la détection des dépôts amyloïdes avec une sensibilité de presque 100% (Rowe et al., 2013). Le ligand PIB se fixe spécifiquement sur les dépôts Aβ, préférentiellement les fibrillaires (plaques parenchymateuses denses et dépôts vasculaires (Bacsikai et al., 2007)), et un peu moins les plaques diffuse. Il se fixe également à quelques DNF extracellulaires (i.e. DNF« fantômes ») (Ikonomovic et al., 2008 ; Choi et al., 2012 ; Driscoll et al., 2012).

TEP-PIB chez les patients atteints de MA :

Les études sur la TEP-PIB ont montré que les patients présentant une MA montrent une plus grande fixation du marqueur par rapport aux témoins (Klunk et al., 2004 ; Mintun et al., 2006). Certains individus cliniquement sains peuvent présenter un marquage cortical par le PIB identique à celui observé pour les patients atteints de la MA (Mintun et al., 2006). Chez les patients atteints de la MA, le biomarqueur se fixe majoritairement dans le cortex **frontal** puis dans le cortex **cingulaire postérieur/précunéus**, suivi du cortex **pariétal** et **temporal** et le **striatum**. Les cortex sensoriel et visuel primaires ainsi que le cortex moteur, le thalamus et le lobe temporal médian ne montrent pas d'augmentation significative de la fixation du marqueur (Kemppainen et al., 2006 ; Ziolk et al., 2006). Ces informations sont cohérentes avec l'accumulation des plaques amyloïdes décrites par Braak (Rappel : accumulation dans l'isocortex basal dans le cortex temporal, frontal et occipital, le cortex entorhinal est peu touché dans le stade A, atteinte de l'ensemble des aires d'association corticales de l'isocortex alors que l'hippocampe est moyennement impliqué) (Braak, Braak, 1991). L'utilisation de la TEP-FIB a permis de montrer que **le peptide Aβ commence à s'accumuler dans le parenchyme nerveux jusqu'à deux décennies avant l'apparition des signes cliniques de la MA** et que son évolution est d'abord linéaire puis atteint un plateau (Klunk, 2011 ; Villemagne et al., 2013).

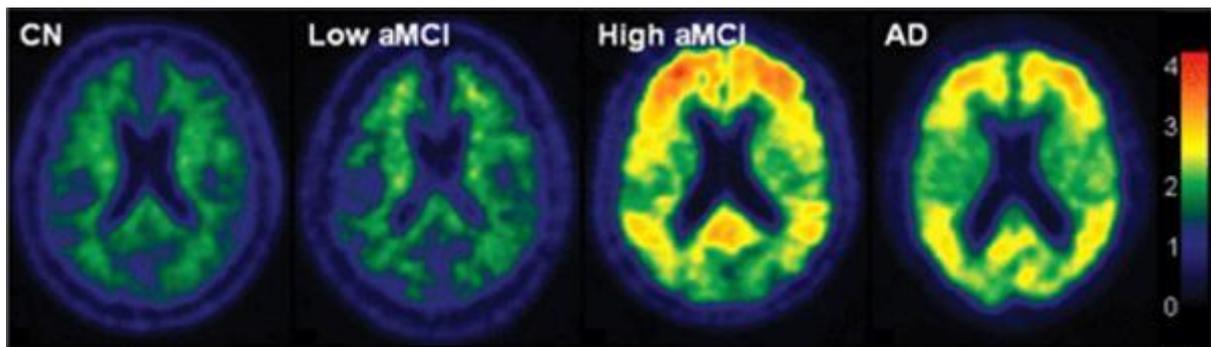


Figure 39 : Différences de PIB TEP Scan observées chez le patient sain (CN tout à gauche), MCI avec un marquage faible (low aMCI à gauche au milieu), MCI avec un marquage important (high aMCI au milieu à droite) et chez un patient MA (AD tout à droite). D'après (Jack et al., 2008). La barre de couleur indique le taux de rétention du marqueur.

TEP-PIB et patients atteints de MCI :

Grâce à la TEP-PIB, il a été montré que **les patients atteints de MCI présentent un marquage cortical intermédiaire entre celui d'un individu sain et celui d'un patient atteint de MA** (Forsberg et al., 2008). La topographie est presque identique à celle des patients MA mais le peptide A β est présent de façon moins importante et plus restreinte (Kemppainen et al., 2007). Il est en outre possible de **distinguer les patients MCI qui développeront une MA car ils présentent une rétention du marqueur dans le cortex cingulaire postérieur plus importante que les patients MCI stables** (Forsberg et al., 2008). Des méta-analyses ont tenté d'estimer la sensibilité et la spécificité de la TEP-PIB dans la prédiction de l'évolution d'un stade MCI vers une MA. La sensibilité varie de 93 à 95 % et la spécificité de 56 à 57 % selon les études (Zhang et al., 2012)). Ainsi, la TEP-PIB présente **une bonne sensibilité dans la détection des patients atteints de MCI qui évolueront vers une MA**. En revanche, la spécificité l'est beaucoup moins et une variabilité importante entre les études traduit un manque d'homogénéité dans les méthodes utilisées pour le calcul de la performance diagnostique de cette modalité d'imagerie.

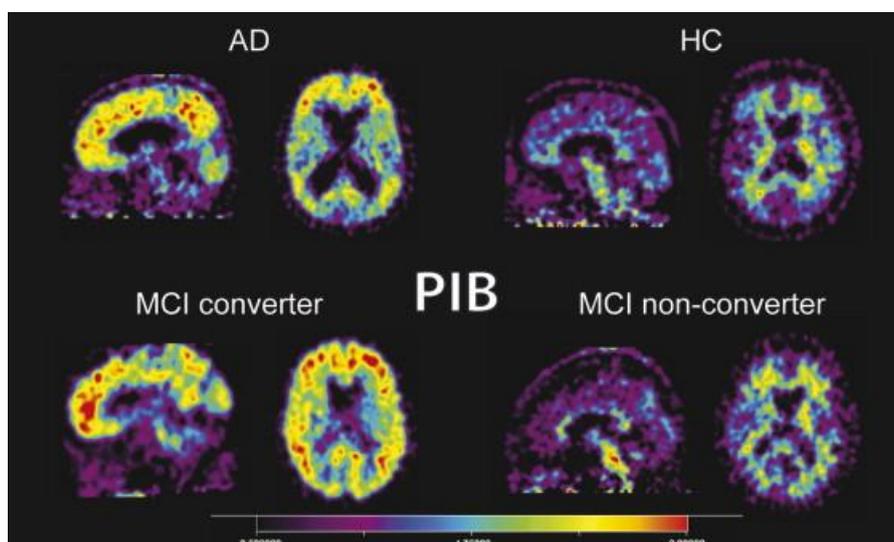


Figure 40 : Différences de rétention du marqueur PIB entre les patients MCI qui développeront une MA (MCI converters) et ceux qui n'en développeront pas (MCI non-converters). (Echelle de couleur correspondant au taux de rétention : Rouge = important, Jaune = moyen, bleu = faible). Images d'après (Forsberg et al., 2008).

TEP-PIB et corrélation avec les résultats d'IRM structurale

Certaines études se sont intéressées à une **possible relation entre dépôts amyloïdes et atrophie**. Certains auteurs démontrent l'existence d'une telle relation chez les patients atteints de MA (Archer et al., 2006) ou dans les stades très précoces de la pathologie (patients sains avec un très léger déclin cognitif), mais cette relation ne semble étonnamment plus être présente au stade MCI (Chételat et al., 2010). D'autres auteurs montrent que des zones peuvent être marquées à la TEP-PIB sans être atrophiées et inversement. En effet, le cortex préfrontal semble sensible à l'accumulation de plaques amyloïdes sans perte de substance grise alors que le lobe temporal interne est très sensible à l'atrophie sans dépôt amyloïde marqué (Jack et al., 2008). **Il n'y a donc pas de relation claire et évidente entre dépôts amyloïdes et atrophie mais il est probable que les structures contenant des dépôts amyloïdes soient plus sensibles à l'atrophie (notamment l'hippocampe) et que la pathologie amyloïde joue un rôle dans la neurodégénérescence (Hanseeuw et al., 2016).**

TEP-PIB et corrélation avec la TEP-FDG :

Les anomalies visualisées par la TEP-PIB correspondent topographiquement à celles visualisées par la TEP-FDG (zones corticales frontales, temporo-pariétales, gyrus cingulaire postérieur et précunéus) excepté pour le lobe temporal médian (hippocampe et amygdale) (Ziolko et al., 2006). Selon une étude longitudinale ayant comparé des résultats de TEP-FDG et TEP-PIB, la détection de la pathologie amyloïde serait plus précoce que la détection d'un hypométabolisme. L'extension de l'hypométabolisme semblerait suivre dans le temps celle de la pathologie amyloïde, ce qui pourrait indiquer que cette dernière est à l'origine du dysfonctionnement neuronal (Förster, Grimmer, et al., 2012 ; Landau et al., 2012). Förster et al. ont mis en évidence qu'il y a d'abord un **maintien du métabolisme dans les zones touchées par les dépôts amyloïdes** (régions rétrospléniales et du précunéus), **puis le dépôt amyloïde s'accélère, le métabolisme diminue et les troubles cognitifs apparaissent** (Förster, Yousefi, et al., 2012). **Il semble donc exister un lien entre l'hypométabolisme observé chez les patients atteints de MA et l'accumulation de peptides A β bien que ce lien ne soit pas encore clairement établi.**

TEP-PIB et corrélation aux marqueurs du LCS :

En ce qui concerne les **marqueurs du LCS**, seul A β 42 montre une relation inversée avec le marqueur PIB (Fagan et al., 2007). Le taux d'A β 42 décroît très vite au moment où l'accumulation amyloïde corticale est détectée par PIB (Vlassenko et al., 2016).

TEP-PIB et diagnostic différentiel :

Le pattern de marquage au PIB est différent **dans la MA et la démence fronto-temporale**. Les patients atteints de MA ont un marquage plus important dans le cortex frontal, le précunéus, et le temporal latéral (Rabinovici et al., 2010) (Rostomian et al., 2011). Cependant, la TEP-PIB détecte les dépôts amyloïdes de tout type et **ne permet pas de faire la distinction avec les démences à corps de Lewy** (Maetzler et al., 2009) **ou les démences avec dépôts amyloïdes périvasculaires** (Johnson et al., 2013).

TEP-PIB et corrélation avec les signes cliniques :

La présence d'amyloïdose cérébrale n'est pas un facteur suffisant pour expliquer l'atrophie de l'hippocampe et le déclin cognitif. En effet, les marqueurs de dégénérescence neuronale sont plus précoces et suivent la même courbe que le déclin cognitif alors que l'évolution des dépôts amyloïdes est dissociée de celle des marqueurs de dégénérescence (atrophie visualisée à l'IRM) (Jack et al., 2009 ; Rowe et al., 2010). Certaines études sont en faveur de **deux phénomènes indépendants** montrant que l'atteinte de la mémoire épisodique est liée à l'atrophie de l'hippocampe mais aussi à l'accumulation de peptides A β au niveau temporal. Ces deux facteurs sont liés de façon indépendante à l'atteinte de la mémoire épisodique dans le stade pré-clinique de la MA cf. Chapitre 2, II., 1.2.a de la MA (Chételat et al., 2011).

- TEP-¹⁸F-AV45 (Florbetapir)

Les qualités de fixation du biomarqueur AV-45 ont été évaluées *in vivo* chez des souris transgéniques surexprimant le peptide A β . Ce marqueur a montré une **très bonne affinité et spécificité pour les plaques amyloïdes** (Choi et al., 2009). Comme le temps de demi-vie du marqueur PIB est court (20 minutes), d'autres composants fluorés ont été mis sur le marché avec un temps de demi-vie plus long (110 minutes de demi-vie pour AV-45). Le marqueur AV-45a été approuvé en octobre 2012 par l'European Medicine Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use. D'autres ligands comme le flutémétamol et le florbétapen sont également en cours d'investigation.

Le ligand AV-45 s'accumule dans les régions corticales **frontales, temporales** et dans le **précunéus** chez les patients atteints de MA de façon significative par rapport aux patients témoins (Wong et al., 2010). La **topographie est cohérente avec celle du marqueur PIB**. La présence de **florbétapir et de PIB sont très corrélées** et les liaisons des deux ligands sont similaires (Landau et al., 2013 ; Wolk et al., 2012).

- Autres ligands : exemples du ¹⁸F-Florbétaben et ¹⁸F-Flutémétamol

De nombreux marqueurs ont été étudiés et la majorité présentent des caractéristiques similaires au PIB. En effet, le florbétaben distingue les patients MCI ou MA des patients sains, comme le marqueur PIB (Victor L. Villemagne et al., 2012 ; Tiepolt et al., 2016). Le marquage par le flutémétamol est également similaire à celui du PIB (Vandenberghe et al., 2010 ;

Hatashita et al., 2014). Les sites de liaison semblent identiques pour les deux marqueurs cités. D'autres marqueurs comme le FDDNP se lieraient à un site de liaison différent (Ni et al., 2013). De plus, l'augmentation de FDDNP est spécifiquement associée à une altération de la mémoire épisodique alors qu'une augmentation de PIB est associée à une altération d'une plus grande gamme de fonctions cognitives (Tolboom et al., 2009).

L'imagerie TEP des dépôts amyloïdes permet donc de détecter les patients MCI susceptibles de développer une MA (i.e. patients en phase prodromique de la MA) avec une bonne sensibilité mais une mauvaise spécificité. Cette mauvaise spécificité peut être liée au fait que les dépôts amyloïdes sont également présents chez des individus âgés sans troubles cognitifs. La topographie des dépôts amyloïdes semble correspondre aux zones hypométaboliques en TEP-FDG, il semblerait donc qu'il y ait un lien entre dépôts amyloïdes dans le cortex temporal et troubles cognitifs. La visualisation des dépôts amyloïdes en TEP est intéressante malgré sa faible spécificité dans la détection de la MA. Elle apporte des informations quant à l'évolution de la pathologie chez le patient et ces informations sont d'autant plus pertinentes lorsqu'elles sont mises en parallèle avec celles apportées par les techniques d'imagerie moléculaire tau, présentées dans le paragraphe suivant.

Examen TEP de la protéine tau

Les marqueurs développés pour mettre en évidence la tauopathie ont permis d'avancer les recherches sur la physiopathologie de la MA.

- Les différents marqueurs tau

Il existe actuellement plusieurs marqueurs tau. Le premier utilisé est le marqueur [¹⁸F]FDDNP qui n'est pas sélectif car il se lie à toutes les structures fibrillaires, qu'elles soient composées de filaments hélicoïdaux appariés (DNF) ou de substance amyloïde fibrillaire (Victor L Villemagne et al., 2012).

Un autre marqueur, le [¹¹C]PBB3, est également peu sélectif car il se fixe à la fois aux DNF et aux plaques amyloïdes, bien que son affinité soit 40 à 50 fois plus importante pour les premières que pour les secondes. Sa demi-vie est courte, de l'ordre de 20 minutes, ce qui est un frein à son utilisation (Maruyama et al., 2013). Peu d'études ont comparé directement les différents marqueurs. Cependant, **il semblerait que le PBB3 serait plus sensible dans la détection des tauopathies qu' AV-1451** (décrit plus loin) (Ono et al., 2017) et que le PBB3 aurait une **distribution différente de celle d'AV-1451**. En effet, l'étude *in vivo* de PBB3 a montré **qu'il se fixe aux isotypes 4R de la protéine tau contrairement au marqueur AV-1451 qui se fixe majoritairement sur les isotypes mixtes 4R/3R** (Maruyama et al., 2013).

Etant donné le peu de sélectivité et/ou la courte demi-vie de FDDNP et PBB3, un autre marqueur a été développé : il s'agit de [¹⁸F]T807 renommé [¹⁸F]AV-1451 ou encore **flortaucipir**. L'affinité d'AV-1451 est 27 fois plus importante pour la protéine tau que pour le peptide Aβ, et ce marqueur montre un pattern de fixation similaire à la topographie indiquée par Braak (Chien et al., 2014). La spécificité de la fixation d'AV-1451 n'est pas idéale puisqu'il se fixerait, même si en moindre quantité, sur certaines cellules contenant de la mélanine. On retrouve donc un signal hyperintense au niveau de la substance noire, des cellules pigmentées de l'œil, des leptoméninges et des hémorragies aiguës à subaiguës (Lowe et al., 2016). De plus, AV-1451 se fixerait au niveau des plexus choroïdiens provoquant un signal hyperintense en périphérie de l'hippocampe rendant l'interprétation parfois délicate (Victor L Villemagne, Okamura, 2016 ; Ikonovic et al., 2016). **AV-1451 aurait également plus d'affinité pour les isotypes mixtes 3R/4R de la protéine tau que pour les isotypes purs 3R ou 4R davantage présents dans les autres maladies neurodégénératives** (Lowe et al., 2016). Enfin, ce marqueur se lie de façon forte aux filaments hélicoïdaux appariés retrouvés dans les cerveaux de patients atteints de la MA (au sein de DNF intraneuronaux et extraneuronaux ainsi que les neurites dystrophiques), mais semble se lier de façon plus faible aux filaments droits majoritairement retrouvés dans les tauopathies autres que celle de la MA (Marquié et al., 2015 ; Lowe et al., 2016). Bien qu'AV-1451 ait montré des faiblesses en termes de spécificité, il semble davantage approprié à l'étude de la MA que les autres marqueurs de la protéine tau. En l'état actuel des données scientifiques, aucune comparaison directe n'a été réalisée sur les différents marqueurs disponibles.

Récemment, de nombreux **dérivés d'un premier marqueur benzimidazolé [¹⁸F]THK523 ont été créés ([¹⁸F]THK5105, [¹⁸F]THK5117, [¹⁸F]THK5317, [¹⁸F]THK5351...)** pour pallier une rétention de [¹⁸F]THK523 dans la substance blanche. Quelques études ont comparé ces marqueurs entre eux et ont montré l'avantage de certains par rapport à d'autres (THK-5351 semble avoir de meilleures qualités pharmacocinétiques que THK-5317 notamment) (Betthausen et al., 2016) mais aucune étude n'a réalisé une comparaison complète de tous ces marqueurs. Les tests de fixation par autoradiographie et/ou avec des homogénats de cerveaux atteints de la MA, ont été réalisés sur la majorité des marqueurs. Les marqueurs [¹⁸F]THK5117 (Lemoine et al., 2015) et [¹⁸F]THK5351 (Harada et al., 2016) ont montré une bonne affinité et ont présenté sur les autoradiogrammes une répartition similaire à celle obtenue par IHC (Saint-Aubert et al., 2017). Ainsi ces marqueurs ont des propriétés intéressantes mais des études restent encore à réaliser notamment une comparaison complète des différents marqueurs. L'augmentation significative du nombre de publications sur ces nouveaux marqueurs TEP montre l'intérêt croissant de la recherche pour ces derniers (cf. Figure 41).

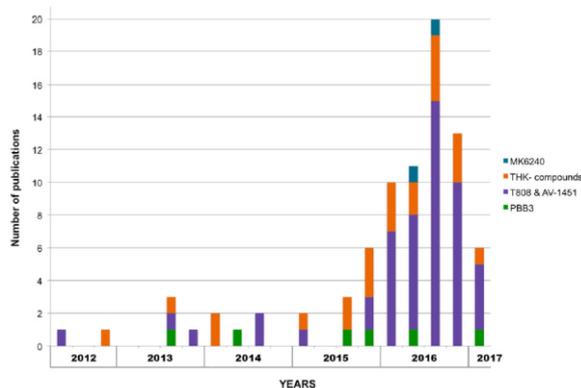


Figure 41 : Nombre de publications entre 2012 et 2017 concernant les marqueurs tau en imagerie TEP d'après (Saint-Aubert et al., 2017) traduisant l'intérêt croissant pour ces nouvelles techniques d'imagerie

- Topographie

Les patients atteints de MCI et de MA montrent une **plus grande fixation des marqueurs tau que les individus contrôles** au niveau du **cortex temporal et à la jonction temporopariétale** (Gordon et al., 2016 ; Johnson et al., 2016 ; Chiotis et al., 2016).

L'accumulation de protéine tau visualisée par TEP (majoritairement avec AV-1451 et les marqueurs THK5105, THK5317) montrent une topographie fortement similaire à celle décrite par Braak (Schwarz et al., 2016 ; Okamura et al., 2014 ; Chiotis et al., 2016 ; Braak, Braak, 1991). En effet, chez les patients atteints de MCI, le marqueur se fixe dans le **lobe temporal médian** dans la région isocorticale de l'hippocampe, dans le **cortex entorhinal**, le **gyrus parahippocampique**, ainsi que dans le **gyrus cingulaire postérieur et le gyrus fusiforme** (Chiotis et al., 2016 ; Chien et al., 2014 ; Johnson et al., 2016 ; Schwarz et al., 2016). Chez les patients atteints de MA, la détection du **marqueur s'étend aux lobes pariétal et frontal** (Gordon et al., 2016) et **au précunéus** alors que les zones sensibles, motrices sont épargnées (Schwarz et al., 2016 ; Okamura et al., 2014 ; Chiotis et al., 2016 ; Brier et al., 2016 ; Wang et al., 2016). Une seule étude ne rapporte pas d'atteinte de l'hippocampe mais ce phénomène est supposé être dû à des artefacts (atrophie de l'hippocampe) (Johnson et al., 2016).

- TEP de la protéine tau et stades de Braak

La réalisation d'un examen TEP de la protéine tau peut permettre d'estimer le stade décrit par Braak. En effet, les individus en stade 1 et 2 montrent d'abord un marquage **transentorhinal** puis une extension dans le lobe **temporal** et les régions **occipitales** dans les stades 4 à 6. Schwarz et al. ont développé un algorithme permettant de déterminer le stade de Braak des patients atteints de MA à partir de l'imagerie de la protéine tau (⁸F-AV-1451), seuls **7% des patients n'ont pas pu être classés par cette méthode** (Schwarz et al., 2016). Ils ont également corrélé le stade de Braak estimé par imagerie avec les dépôts amyloïdes et montré que **les patients pour lesquels l'imagerie de l'amyloïde est positive par examen TEP-PIB ont une plus grande extension de la pathologie tau avec un stade de Braak plus élevé.**

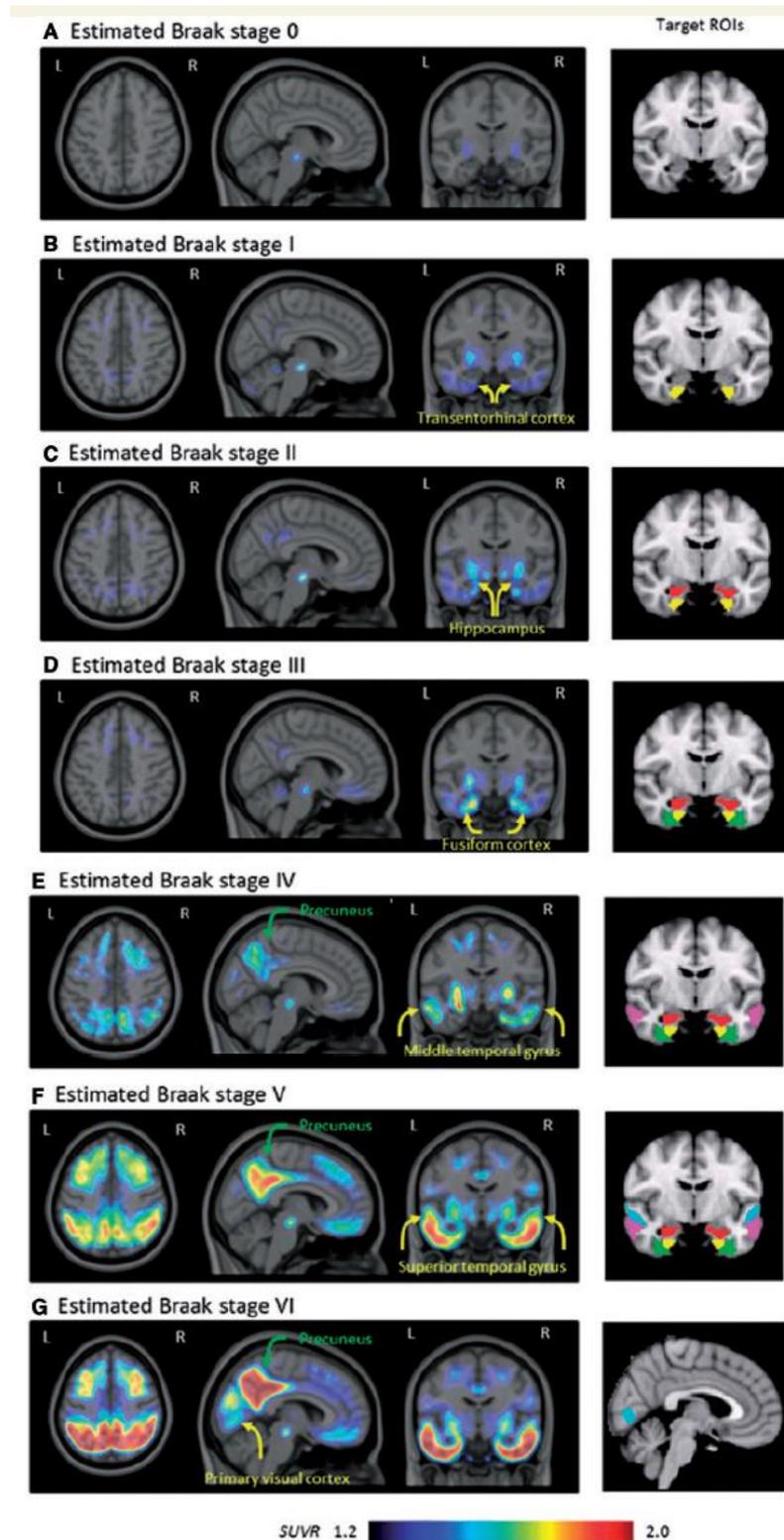


Figure 42 : Images TEP montrant l'intensité moyenne du signal (SUVR) au niveau des régions d'intérêt (ROI) présentées dans la colonne de droite, chez des patients dont le stade de Braak a été estimé d'après l'algorithme de Schwarz et al. (Schwarz et al., 2016).

Seulement 7% des patients n'ont pas pu être classifiés. Atteinte du cortex transentorhinal puis de l'hippocampe, du cortex fusiforme, du gyrus temporal moyen et supérieur ainsi que du précunéus pour finir par une atteinte du cortex visuel primaire.

- TEP de la protéine tau et pathologie amyloïde

D'autres études que celle de Schwarz confortent le lien entre pathologie amyloïde et pathologie tau grâce à la réalisation d'examens TEP. En effet, les patients présentant la plus forte charge en protéine tau sont également ceux qui présentent la plus forte charge en peptides A β . Une corrélation entre la fixation corticale moyenne de PIB et celle de THK807 a été établie par Johnson et son équipe (Johnson et al., 2016). Cette corrélation positive a également été remarquée avec THK5317 (Chiotis et al., 2016). Brier a également montré qu'il existait une **corrélation positive entre la topographie du marqueur tau et celle du marqueur amyloïde** confirmant une relation empirique entre les deux pathologies (Brier et al., 2016).

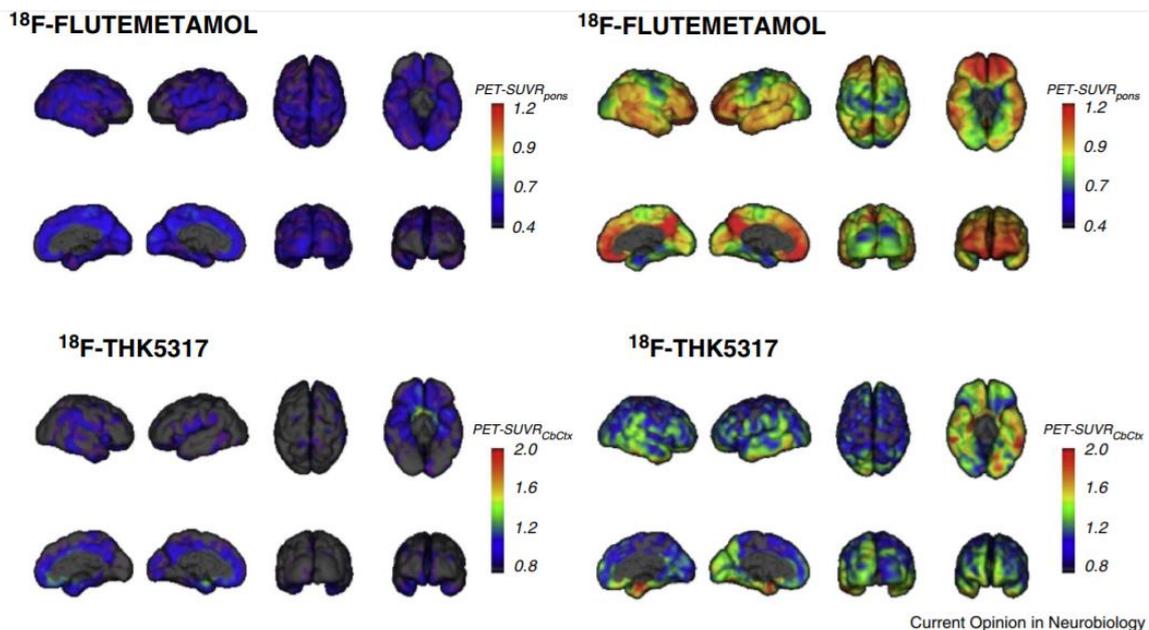


Figure 43 : Imagerie tau (^{18}F -THK5317) et A β (^{18}F -flutemetamol) chez un **patient sain (à gauche)** et chez un patient **atteint de MA (à droite)**.

Le patient sain n'a pas de marquage ni par le flutemetamol ni par THK5317 alors que le patient MA montre une forte rétention du marqueur THK5317 dans l'hippocampe, le cortex temporal médial et inférieur, le cortex orbitofrontal, occipital et cingulaire postérieur et une forte rétention du flutemetamol qui marque le cortex préfrontal, le cortex temporal supérieur et médial, pariétal et cingulaire postérieur. Images générées par CapIBL® (capaibl-milxcloud.csiro.au CSIRO Biomedical Imaging Group). Images d'après (Victor L. Villemagne, Okamura, 2016). L'échelle de couleur est gradée du bleu au rouge en fonction de l'intensité du signal de l'image (SUVR).

- TEP de la protéine tau et marqueurs du LCS

Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre biomarqueurs du LCS et marquage de la protéine tau objectivée par examen TEP (Saint-Aubert et al., 2017 ; Brier et al., 2016 ; Gordon et al., 2016 ; Wang et al., 2016). Gordon et son équipe a montré **une corrélation positive entre les biomarqueurs tau du LCS et le marquage tau par TEP Scan** (Gordon et al., 2016). En outre, il a été montré que **plus le taux de peptides A β est faible dans le LCS, plus le marquage tau est élevé** (Wang et al., 2016).

- TEP Scan tau et marqueurs du LCS :

Un lien a été mis en évidence entre les biomarqueurs du LCS et le marquage de la protéine tau par TEP Scan par quelques études (Saint-Aubert et al., 2017 ; Brier et al., 2016 ; Gordon et al., 2016 ; Wang et al., 2016). Gordon et son équipe a montré **une relation entre les biomarqueurs tau du LCS et le marquage tau par TEP Scan** (Gordon et al., 2016). En outre, il a été montré que **plus le taux de peptides A β est faible dans le LCS, plus le marquage tau est élevé** (Wang et al., 2016). TEP Scan tau et fonction cognitive :

- TEP de la protéine tau et fonction cognitive

Plusieurs études montrent que l'accumulation des différents **marqueurs tau est davantage corrélée aux signes cliniques que ne l'est l'accumulation des marqueurs amyloïdes tels que PIB** (Schwarz et al., 2016 ; Okamura et al., 2014 ; Johnson et al., 2016 ; Ossenkoppele et al., 2016, 2015). Cette corrélation est particulièrement observée lors d'atteinte du **lobe temporal et de l'hippocampe** (Brier et al., 2016), et est valable pour les patients déments comme les non déments selon Johnson et al., 2016). Chez les individus atteints de MA, les signes cliniques peuvent parfois être différents des signes classiquement observés. Ces individus ont des troubles cognitifs atypiques corrélés à un fort marquage AV-1451 dans le lobe temporal médian (atteinte de la mémoire), lobe occipital et région temporopariétale (atteinte visuospatiale) et région temporopariétale (trouble du langage) **renforçant ainsi le lien entre pathologie tau et atteinte cognitive** (Ossenkoppele et al., 2016).

- TEP de la protéine tau et IRM fonctionnelle

La Recherche s'est intéressée au lien entre topographie des marqueurs tau et connectivité neuronale étudiée par IRM fonctionnelle. Parmi les patients présentant un examen TEP-PIB positif, ceux qui ont une faible charge en marqueur tau ont une hyperconnectivité dans le réseau mode par défaut (RMN) alors que ceux qui ont un taux élevé en marqueur tau ont une hypoconnectivité. Ce phénomène est supposé être lié à une première phase d'hyperconnectivité compensatrice suivie d'une décompensation de la connectivité une fois que la pathologie tau se développe (Schultz et al., 2017). Ces données sont en concordance avec celles citées dans le paragraphe concernant l'IRM fonctionnelle (2.2.c.).

- TEP de la protéine tau et TEP-FDG

Une **corrélation négative a été mise en évidence entre les marqueurs de la protéine tau et le métabolisme neuronal** notamment dans le **lobe frontal** (Chiotis et al., 2016). Cette corrélation avec le métabolisme neuronal est plus marquée pour la protéine tau (AV-1451) que pour le peptide A β (PIB), suggérant encore une fois que la pathologie tau est davantage reliée au dysfonctionnement neuronal que ne l'est la pathologie amyloïde (Ossenkoppele et al., 2016). Dans une étude longitudinale, Chiotis et al. ont montré que le marquage THK5317 évoluait peu au cours de l'évolution de la MA contrairement au marqueur FDG dont l'évolution permet de décrire les changements cognitifs (Chiotis et al., 2017).

BILAN

La MA est une démence dégénérative représentant environ 70% des causes de démence . (Dubois, 2009). Son diagnostic définitif étant histopathologique, une suspicion clinique est d'abord établie puis des examens complémentaires sont réalisés pour rechercher des signes en faveur ou en défaveur de la MA. Ante-mortem, le diagnostic de la MA est donc probabiliste. Les études se sont concentrées sur l'existence de biomarqueurs pouvant améliorer la précision diagnostique mais aussi pour pouvoir détecter précocement l'évolution vers une MA, afin de limiter ou ralentir l'installation des lésions cérébrales à l'origine des signes cliniques grâce aux traitements.

Un des biomarqueurs les plus documentés est le taux d'A β et tau dans le LCS. En effet, la diminution d'A β associée à une augmentation de la protéine tau phosphorylée (p-tau) ou totale (t-tau) permet de prédire la conversion de MCI en MA dans les 10 ans avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 90% (Buchhave et al., 2012) et de différencier une MA d'autres démences avec une sensibilité et une spécificité supérieure à 80%.

D'autres biomarqueurs moins invasifs ont été documentés grâce à l'imagerie médicale. En effet, l'IRM structurale permet de mettre en évidence l'atrophie de l'hippocampe qui serait prédictif d'une évolution en MA dans près de 80% des cas. L'atrophie du lobe temporal médian et du cortex entorhinal permettent également de prédire un déclin cognitif. Enfin, l'association de ces biomarqueurs avec les données cliniques semble être prometteuse.

L'IRM fonctionnelle serait plus précoce que les autres techniques d'imagerie car elle met en évidence les anomalies de l'activité cérébrale au repos ou lors de tâches cognitives qui sont supposées précéder les lésions structurales. L'fIRM met notamment en évidence l'hypo ou hyperconnectivité des zones cérébrales postérieures qui sont majoritairement touchées. Des études supplémentaires sont cependant nécessaires pour pouvoir conclure quant à l'utilisation de ce biomarqueur.

Les techniques TEP ont permis de mettre en place de nouveaux biomarqueurs comme le FDG qui permet d'évaluer le métabolisme cérébral avec une sensibilité et une spécificité rapportée entre 80 et 90% pour la détection des patients MCI susceptibles d'évoluer vers une MA et pour le diagnostic différentiel avec les autres démences. L'imagerie TEP de la pathologie amyloïde et pathologie tau permet de confirmer *in vivo* l'évolution spatio-temporelle ainsi que les corrélations clinico-pathologiques mentionnées par les études histopathologiques. Elles permettent également de mettre en évidence les patients à risque de développer une MA mais des études complémentaires doivent cependant être réalisées pour pouvoir considérer

ces paramètres comme biomarqueurs de la MA, bien que les résultats soient très prometteurs notamment en ce qui concerne le diagnostic différentiel.

Cette revue bibliographique a ainsi montré l'intérêt des paramètres suivants dans la démarche diagnostique :

- taux d'A β 42, t-tau et p-tau dans le LCS,
- atrophie du lobe temporal médian objectivée grâce aux modalités anatomiques de l'IRM structurale,
- hypométabolisme temporo-pariétal, du précunéus et du gyrus cingulaire postérieur objectivé par TEP-FDG,
- accumulation de substance amyloïde objectivée par examen TEP.

Les patients au stade MCI présentant au moins un critère positif sur les quatre sus-cités, seront considérés comme étant en phase prodromique de la MA. Or, la revue bibliographique du chapitre 1 de ce manuscrit a permis de montrer que d'un point de vue lésionnel, le SDCC correspondrait plutôt aux stades pré-clinique ou prodromique de la MA. Serait-il possible, chez le Chien âgé atteint de troubles cognitifs, d'utiliser les paramètres issus du LCS et de l'imagerie afin d'identifier ceux spécifiquement atteints d'un équivalent de la MA ?

3. Biomarqueurs pour le diagnostic du syndrome de dégénérescence cognitif canin

3.1. Biomarqueurs sanguins et du LCS

Chez le chien, le nombre d'étude réalisée est beaucoup plus faible qu'en médecine humaine.

a. Marqueurs plasmatiques

Contrairement à la MA, certaines études mentionnent l'intérêt de l'utilisation de biomarqueurs plasmatiques dans le diagnostic du SDCC. En effet, une étude longitudinale portant sur 51 chiens de plus de 8 ans (21 chiens sans troubles cognitifs, 17 chiens avec atteinte cognitive légère et 13 chiens avec atteinte cognitive modérée ou sévère) et réalisée sur une période de 24 mois, a montré que les **niveaux plasmatiques d'A β 42 sont significativement augmentés chez les chiens atteints de troubles cognitifs modérés et sévères (92.8 +/- 24 pg/mL) par rapport aux chiens atteints de troubles cognitifs légers et**

aux chiens contrôles. Cette étude a également analysé les concentrations plasmatiques des marqueurs inflammatoires mais n'a pas trouvé de différences significatives (Schütt et al., 2015).

Le taux d'A β 42 et le ratio A β 42/A β 40 dans le sang diminuent avec l'âge mais également avec l'atteinte cognitive : ils sont en effet plus élevés chez les chiens âgés atteints de troubles cognitifs légers par rapport aux chiens âgés atteints de troubles cognitifs plus sévères. De façon étonnante cependant, les chiens atteints de troubles cognitifs légers ont un niveau d'A β 42 et un ratio A β 42/A β 40 dans le sang plus élevés par rapport aux chiens âgés cognitivement normaux (González-Martínez et al., 2011).

Le peu d'études réalisées semble montrer un intérêt de l'utilisation de biomarqueurs plasmatiques chez le Chien. Etant donné la facilité de prélèvement, il serait intéressant d'obtenir davantage de données sur ce biomarqueur notamment en ce qui concerne le diagnostic différentiel du SDCC et son lien avec l'histopathologie cérébrale.

b. Marqueurs du LCS

Il existe de nombreuses similarités entre l'analyse du peptide A β dans le LCS, chez l'Homme et chez le Chien. En effet, on retrouve dans les deux espèces les résultantes de l'activité β et γ sécrétase A β 33, A β 34, A β 38, A β 39, A β 40 et A β 42 (Sarasa et al., 2013).

L'analyse du LCS de 30 beagles âgés de 4,5 à 15,7 ans a montré **une diminution du taux d'A β 42 dans le LCS avec l'âge** (Araujo, Higgins, et al., 2011) **alors que celui d'A β 40 reste stable** (Head et al., 2010). Après comparaison avec les résultats histopathologiques, **le ratio A β 42/40 apparaît comme un bon indicateur de la charge amyloïde cérébrale** notamment dans le cortex préfrontal (Head et al., 2010).

Enfin, une étude a comparé les **paramètres métaboliques présents dans le LCS** entre des chiens atteints de troubles cognitifs (légers ou sévères), chiens âgés sans troubles cognitifs et jeunes chiens normaux. Les auteurs ont constaté une **augmentation du taux de lactate, de pyruvate et de potassium** chez les chiens sévèrement atteints et cette augmentation est **corrélée au stade de démence** (Pugliese et al., 2005). L'augmentation de ces paramètres pourrait être le **reflet d'un dysfonctionnement oxydatif** qui serait compensé lorsque les chiens sont légèrement atteints puis décompensé lorsque les chiens sont sévèrement atteints. Les patients atteints de démence de type Alzheimer présentent également une augmentation du taux de pyruvate (Parnetti et al., 1995) et de lactate (Liguori et al., 2015) dans le LCS qui corrèle avec le degré de démence (Parnetti et al., 2000).

Une étude ayant analysé le LCS de 22 jeunes chiens et de chiens d'âge moyen (de 1,5 à 7 ans) de race Beagle ne donne cependant pas des résultats concordants avec ceux retrouvés chez l'Homme. Elle rapporte en effet que les chiens présentant un taux élevé d'A β 42 dans le LCS montraient des anomalies significatives de la cognition (Christie et al., 2008) par rapport aux chiens avec des taux faibles d'A β 42 dans le LCS (Araujo et al., 2015).

c. Bilan

Bien que très peu d'études aient été réalisées chez le chien âgé et/ou atteint de troubles cognitifs, il semblerait que l'évolution des marqueurs de la MA dans le LCS soit la même que chez l'Homme (diminution d'A β 42, augmentation du potassium, du lactate et du pyruvate) mais les études ne sont pas toutes concordantes. Il n'existe par contre aucune donnée dans la littérature actuelle concernant la protéine tau dans le LCS des chiens.

3.2. Biomarqueurs issus de l'imagerie

Chez le Chien, l'imagerie a permis de mettre en évidence les lésions observées lors de vieillissement, qu'il soit associé ou non à une atteinte cognitive. La majorité des études rapportées dans la littérature traitent des modalités anatomiques de l'IRM. Il serait intéressant d'effectuer chez le Chien, des études similaires à celles réalisées en médecine humaine avec l'IRM fonctionnelle et la TEP.

De même qu'en médecine humaine, la tomodensitométrie présente peu d'intérêt dans l'étude des lésions du SDCC, bien que certaines études l'utilisent pour mettre en évidence une atrophie cérébrale générale (Noh et al., 2017). La très grande majorité des études décrites ci-dessous utilisent l'IRM.

a. Modalités anatomiques de l'IRM

La distinction grâce à l'IRM des lésions liées au vieillissement et celles liées au SDCC est encore peu documentée.

Données sur les ventricules

Egalement observé chez le patient atteint de MA (Nestor et al., 2008), **l'élargissement des ventricules avec l'âge** est fréquemment rapporté chez le Chien. En effet, une étude réalisée sur 18 beagles âgés de 4 à 15 ans a montré un élargissement progressif jusque 10 ans puis une accélération après 11 ans (Su et al., 1998). Cet élargissement est corrélé à l'âge (Kimotsuki et al., 2005) et est rapporté sur des populations plus nombreuses (Tapp, 2004), sur une étude longitudinale (Su et al., 2005), chez des chiens de race Berger allemand (González-Soriano et al., 2001) et des chiens de race variable (Pugliese et al., 2010).

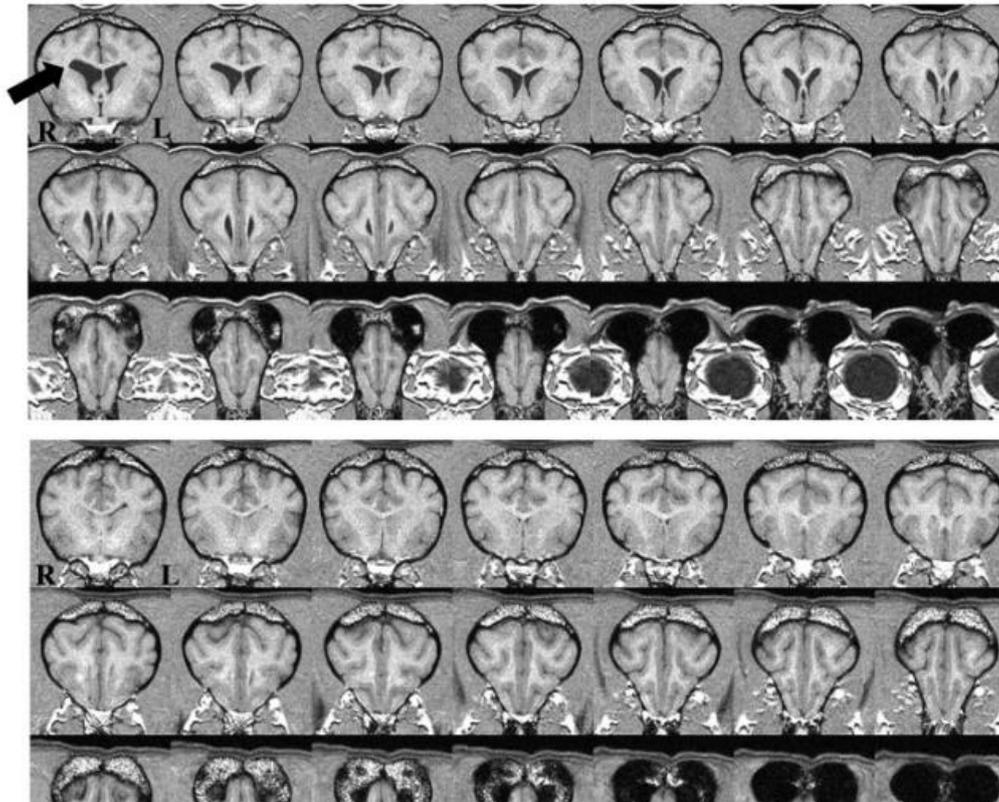


Figure 44 : Coupes coronales contiguës de chien âgé (haut) et jeune (bas) du lobe frontal (direction caudale-caudale – de gauche à droite) montrant un élargissement des ventricules (flèche). Images d'après (Tapp, 2004).

Données sur différentes structures de substance grise

Un signe souvent rapporté est l'atrophie corticale qui est corrélée à l'âge d'après Su (Su et al., 1998). Une étude sur 66 beagles a montré que l'atrophie cérébrale est **généralisée chez les chiens de plus de 12 ans mais est présente plus précocement au niveau frontal (dès 8 ans)**. Le lobe **occipital ne semble pas touché par l'atrophie liée à l'âge** (Tapp, 2004).

Une **atrophie cérébrale progressive** est rapportée par une étude de Pugliese associée à une **atrophie de l'hippocampe** se déclarant à partir de 8 ans, de manière similaire à ce qui est décrit chez l'Homme. Les chiens **mésocéphales et brachycéphales** présenteraient une atrophie cérébrale plus marquée que les chiens dolichocéphales (Pugliese et al., 2010). Avec l'atrophie cérébrale, la profondeur des gyri augmente et les sulci s'élargissent (Su et al., 1998). Une étude longitudinale sur 3 ans réalisée sur 47 chiens initialement âgés de 8 à 11 ans ne rapporte pas, contrairement à ce qui a été évoqué précédemment, d'atrophie cérébrale ni de changements des sulci et gyri. Cette différence est possiblement expliquée par le fait que les lésions n'ont pas encore eu le temps de se développer (Su et al., 2005).

De même qu'en médecine humaine, l'analyse des images IRM peut se faire par ROI qui est le « gold standard » pour l'analyse individuelle mais c'est une méthode longue et fastidieuse par rapport aux **nouvelles méthodes VBM** décrites précédemment. L'inconvénient de la méthode VBM est qu'elle montre uniquement des changements qualitatifs par rapport

à un ensemble de données. Elle est donc moins sensible dans les régions avec de fortes variabilités anatomiques et donne de faux négatifs (Tapp et al., 2006).

Tapp, après avoir réalisé une analyse ROI (Tapp, 2004), a utilisé la méthode VBM sur 62 beagles (31 femelles et 31 mâles). L'auteur a retrouvé une **tendance à la dilatation des ventricules bien que n'ayant pas réussi à démontrer la significativité, ainsi qu'une atrophie de la substance grise avec l'âge surtout localisée au niveau du lobe frontal**. En plus du lobe frontal, l'analyse par VBM a permis de mettre en évidence une **atrophie également dans les lobes temporaux, pariétaux, dans le thalamus, le cervelet et le tronc cérébral** (Tapp et al., 2006).

La grande majorité des études citées ne rapporte pas de différence mâle femelle mais l'étude VBM réalisée par Tapp a montré une **atrophie préfrontale plus marquée chez les mâles alors que les régions temporales sont davantage touchées chez les femelles**. De plus, l'aveus de l'hippocampe est plus atrophié chez les femelles tandis qu'une atrophie du faisceau du nerf optique est présente chez les mâles (Tapp et al., 2006).

Données sur la substance blanche

La substance blanche ne montre pas de changements globaux contrairement à la substance grise, mais en revanche elle présente des changements plus localisés. La taille de la capsule interne des régions frontales et pariétales diminue significativement avec l'âge et des variations locales sont présentes entre mâle et femelles (Tapp et al., 2006). Des variations d'intensités T2 ont été rapportées en 2005 dans la substance blanche autour des ventricules latéraux chez des Beagles (Kimotsuki et al., 2005).

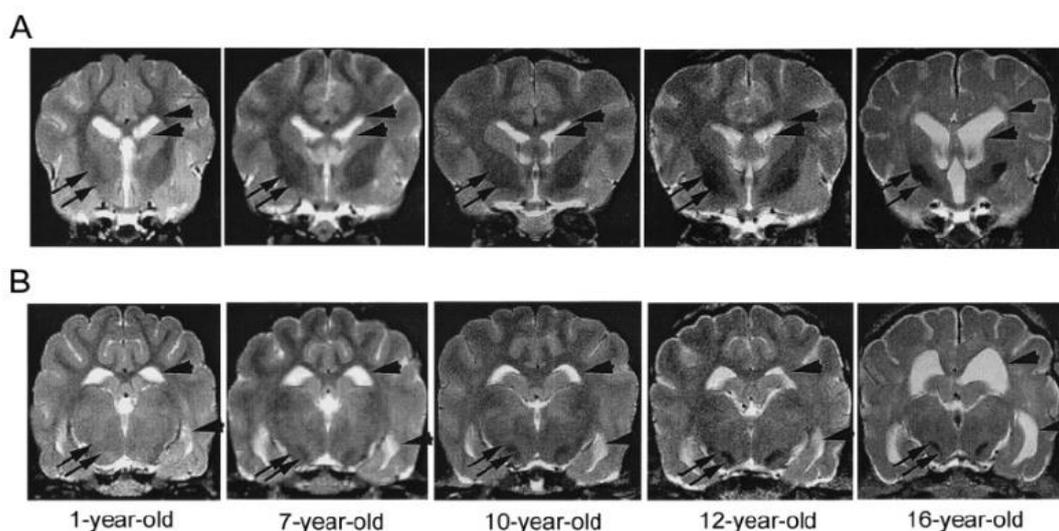


Figure 45 : Coupe transverse pondérée en T2 d'images IRM au niveau du globus pallidus (A) et de la substance noire (B) chez des chiens âgés d'âge variable de race beagle. Les têtes de flèches indiquent le ventricule latéral et les flèches indiquent une hypointensité. Images d'après (Kimotsuki et al., 2005).

Lésions focales

L'étude longitudinale réalisée par Su (Su et al., 2005) a montré que des **lésions focales se développent avec l'âge** et semblent être compatibles avec des infarcti (lésions hypodenses). Ces lésions sont présentes dans l'ensemble du cerveau mais plus particulièrement dans le **cortex frontal et le noyau caudé**. Ces lésions sont observées dès 11 ans mais deviennent **fréquentes chez la plupart des chiens de 14 ans**. Ces lésions sont apparemment cliniquement silencieuses et **aucun lien n'a pour l'instant été établi avec le SDCC**.

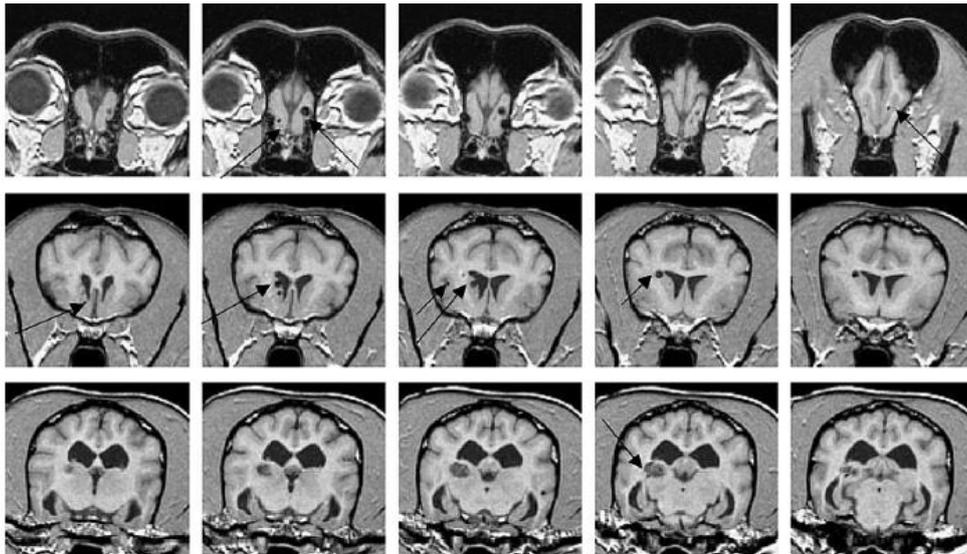


Figure 46 : Images coronales d'un chien montrant des lésions de type lacunaire (petites lésions de moins d'1 cm, densité comparable au LCS visualisées par les flèches sur la première rangée d'image) et une lésion de type infarctus (lésion de plus d'1 cm, contour irrégulier, bordure moins définie, densité comparable au tissu cérébral, visualisé par la flèche sur la deuxième image de la deuxième rangée). Orientation selon la convention neurologique (rostro-caudal du bulbe olfactif au cortex pariétal : de gauche en haut à droite en bas). Images d'après (Su et al., 2005).

Calcul d'un score d'atrophie

En médecine humaine, une échelle de notation a été mise en place dans le but de pouvoir distinguer vieillissement normal et vieillissement pathologique. Cette échelle a été reprise et adaptée par Pugliese et son équipe en 2010 afin d'analyser les images pondérées en T1 issues d'une cohorte de 98 chiens de 27 races différentes. Cette échelle prend en compte le type de race : brachycéphale, mésocéphale ou dolichocéphale qui peut influencer les critères évalués. En effet, les brachycéphales sont par exemple des races qui présentent physiologiquement davantage d'élargissement des ventricules que les autres races (Pilegaard et al., 2017).

L'échelle évalue :

- **L'atrophie cérébrale globale** en évaluant la profondeur des sulci (sulcus marginal, suprasylvien moyen, ectosylvien) et la taille des ventricules,

- **L'atrophie de l'hippocampe** en évaluant la hauteur de l'hippocampe et la largeur de la corne temporale,
- **La présence d'atrophie cérébrale focale** dans le lobe frontal, pariétal et temporo-occipital.

Les auteurs montrent que le calcul de ce score permet une évaluation facile, rapide et répétable de l'atrophie cérébrale. Cette dernière est corrélée à l'âge, **mais aucune valeur seuil n'a été établie afin de différencier atrophie liée au vieillissement physiologique et atrophie liée au SDCC.**

Atrophie cérébrale globale		
Profondeur des sulci	0	1
Taille des ventricules	0	1
Evaluation de l'atrophie cérébrale totale :	0/2	2/2
Atrophie de l'hippocampe		
Hauteur de l'hippocampe	0	1
Largeur de la corne temporale	0	1
Evaluation de l'atrophie de l'hippocampe :	0/2	2/2
Score total :	0	4

Atrophie cérébrale focale		
Frontale		
Pariétale		
Temporo-occipitale	Non	Oui

Tableau 19 : Description de l'échelle de notation visuelle (Pugliese et al., 2010). Score total : 0 = pas d'atrophie cérébrale, 1-2 = atrophie cérébrale modérée, 3-4 = atrophie cérébrale sévère

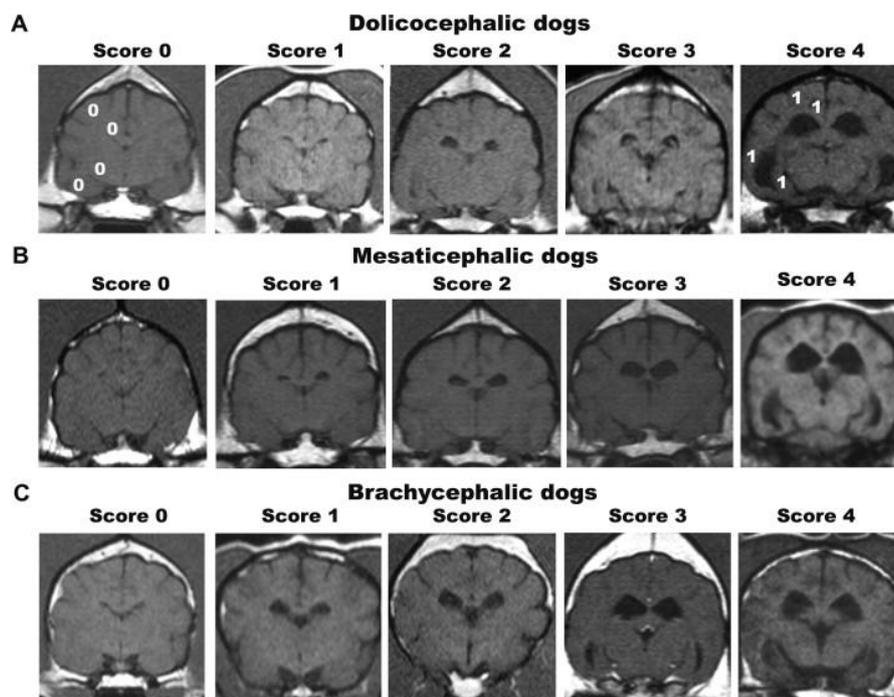


Figure 47 : Image coronales IRM en mode T1 de chiens avec une forme de tête différente : chiens A = dolichocéphale (dolichocephalic dogs), B = mésencéphale (mesaticephalic dogs), C = brachycéphale (brachycephalic dogs). Le chien A avec un score 0 ne montre aucun signe d'atrophie alors que le score 4 montre un élargissement des ventricules, une augmentation de la taille des sulci, une diminution de la hauteur de l'hippocampe, et une diminution de la largeur de la corne temporale visualisés par des numéros 1. Images d'après (Pugliese et al., 2010).

Calcul de l'épaisseur inter-thalamique

Un autre biomarqueur chez le Chien a été établi par Hasewaga en 2005. En effet, l'épaisseur de l'adhésion inter-thalamique a été mesurée sur des images IRM de 72 chiens de race et de poids variés, dont 66 chiens sans troubles cognitifs (de 0.6 à 15 ans) et 12 chiens âgés atteints de troubles cognitifs (de 12 à 18 ans). Les auteurs ont montré que l'épaisseur de l'adhésion interthalamique était plus faible chez les sujets atteints de troubles cognitifs. Les auteurs supposent que l'épaisseur de l'adhésion interthalamique est possiblement représentative de l'atrophie cérébrale ou de l'augmentation de la pression intraventriculaire. Les auteurs proposent **une valeur seuil de 5 mm pour définir l'atrophie cérébrale**. Cette mesure est inversement corrélée à l'âge.

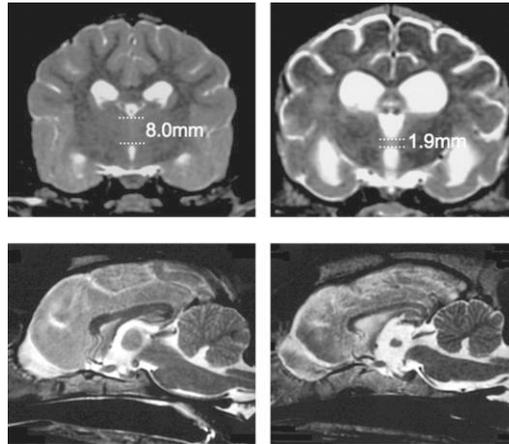


Figure 48 : Images en mode T2 transaxial (en haut) et mi-sagittal (en bas) montrant une diminution de l'adhésion interthalamique chez un chien dément (à droite) comparé à un chien sain (à gauche). (Hasegawa et al., 2005)

L'étude précédente a montré une corrélation faible de ce biomarqueur avec le poids de l'animal et la forme du crâne. Une étude rétrospective (Noh et al., 2017) a donc tenté de corriger cette variabilité en comparant 3 possibles biomarqueurs d'imagerie issues d'examen tomodensitométriques et IRM. Ces biomarqueurs sont décrits ci-après avec des acronymes pour plus de compréhension :

- ITAt (interthalamic adhesion thickness) : la hauteur de l'adhésion interthalamique,
- ITAr (interthalamic adhesion ratio) = hauteur de l'adhésion interthalamique/hauteur du cerveau
- LVr (lateral ventricle to brain height ratio) = hauteur du ventricule latéral/hauteur du cerveau.

Les trois biomarqueurs étudiés sont : ITAt, ITAr et ITAr/LVr. La Figure 49 montre la méthode de mesure de ces valeurs.

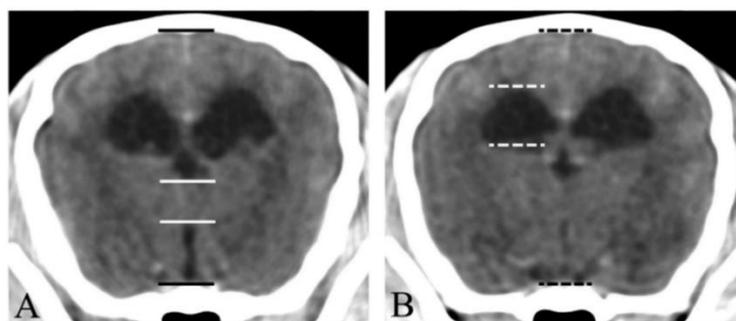


Figure 49 : Méthode de mesure de ITAr et LVr : A : mesure de l'adhésion interthalamique à son maximum entre les lignes blanches, la hauteur du cerveau est mesurée sur la même images entre les lignes noires. B : Au niveau du foramen interventriculaire, la hauteur du ventricule latéral est mesurée entre les lignes pointillées blanches et la hauteur du cerveau est mesurée entre les lignes pointillées noires.

Cette étude a été réalisée sur 113 chiens qui ne présentaient pas de lésions du parenchyme cérébral et n'avaient pas de traitement neurologique. Les 3 groupes (< 9 ans sans

signe cognitif, > 9 ans sans signe cognitif et > 9 ans avec signes cognitifs) ont montré des différences significatives. En effet, **les chiens présentant un dysfonctionnement cognitif montraient une diminution des 3 paramètres étudiés par rapport aux chiens sans signes cognitifs jeunes ou âgés.** Les 3 paramètres sont également négativement corrélés à l'âge.

La limite considérée pour définir l'atrophie cérébrale est de <4.7 mm pour l'adhésion interthalamique ce qui est cohérent avec la valeur de 5 mm précédemment rapportée (Hasegawa et al., 2005), 13.6% pour ITAr et 0.67 pour ITAr/LVr.

De façon notable, l'ITAt montre une corrélation positive avec le poids de l'animal alors que l'ITAr ne l'est pas. De plus, l'ITAr et l'ITAr/LVr ne sont pas non plus corrélés à la forme du crâne ce qui rend ces biomarqueurs potentiels intéressants car ils permettent de s'affranchir de ces variabilités interindividuelles.

b. Autres techniques d'imagerie

Chez le chien, peu d'études d'imagerie utilisant une autre technique que l'IRM structurale ont été réalisées.

Imagerie SPECT

Une étude réalisée en 2002 a comparé un groupe de 12 chiens sains âgés de plus de 8 ans à un groupe témoin de chiens sains âgés de moins de 8 ans (Peremans et al., 2002). La fixation de deux radioligands a été analysée par deux tomographies SPECT (pour single positron emission computerized tomography). Le premier radioligand utilisé est le 123I-5-I-R91150, antagoniste avec une haute affinité et spécificité pour le récepteur sérotoninergique 5-HT_{2A}. Le deuxième est le 99mTc-N,N''-1,2-ethylene-diylbis-l-cysteine diethylester dihydrochloride (99mTc-ECD), radioligand liposoluble passant la barrière hémato-encéphalique et permettant de visualiser la perfusion et le métabolisme cérébral (Vallabhajosula et al., 1989).

Peremans et son équipe ont ainsi constaté une **diminution de la perfusion et du métabolisme cérébral globaux chez les chiens âgés par rapport aux chiens jeunes** plus particulièrement dans les aires corticales frontales et temporales et sous-corticales avec une diminution selon un gradient antéro-postérieur. **Une corrélation négative entre perfusion/métabolisme dans le cortex frontal et l'âge a été mise en évidence.** Les résultats sont similaires à ceux observés chez les personnes âgées (Krausz et al., 1998).

En ce qui concerne la présence du marqueur du **récepteur sérotoninergique 5-HT_{2A}**, une **diminution de la liaison du radioligand est notée dans le cortex frontal** ainsi qu'une corrélation négative avec l'âge dans le cortex frontal droit. Aucune corrélation n'est mise en évidence entre le marquage par 99mTc-ECD et 123I-5-I-R91150 contrairement à ce que l'on aurait pu attendre. En effet, l'auteur suggérait un possible effet du système sérotoninergique sur la perfusion cérébrale.

Il est difficile de comparer directement les données de cette étude à celles trouvées en médecine humaine car les animaux sont anesthésiés contrairement à l'Homme. De plus, chez l'Homme, des techniques prenant en compte des données combinées avec l'IRM sont utilisées pour corriger l'effet des volumes partiels liés à l'atrophie cérébrale. Ces techniques n'ont pas été utilisées dans cette étude et l'atrophie corticale observée chez le chien avec l'âge pourrait donc jouer sur l'interprétation des images SPECT (Peremans et al., 2002).

Imagerie TEP-PIB

L'unique étude TEP-PIB réalisée sur le Chien atteint de SDCC a été réalisée en 2013 par l'équipe de Fast sur 16 chiens SDCC (signes cliniques compatibles avec le SDCC, aucune anomalie biochimique ou hématologique ni aucune lésion intracrânienne détectée par IRM pouvant expliquer ces signes) et 4 chiens contrôles. Les images TEP-PIB de chiens atteints de SDCC sont radicalement différentes de celles des patients MA. En effet, le marquage par PIB est le plus intense dans le cervelet et non pas le cortex cérébral alors que le cervelet est considéré comme la région de référence lors de TEP-PIB chez l'Homme (c'est-à-dire la zone la moins marquée par PIB) (Beckett et al., 2012). Aucune différence entre le groupe contrôle et SDCC n'est notée dans le cervelet et la zone la moins marquée est le cortex temporal. Or, l'analyse immunohistochimique de deux des chiens atteints de SDCC ne concorde pas avec les images TEP et ne montre aucune corrélation entre le marquage immunohistochimique A β et le marquage PIB.

Une des explications possibles serait que l'Homme et le Chien n'ont pas les mêmes types de dépôts amyloïdes. Seulement, le chien qui présente majoritairement des dépôts diffus, est censé également être marqué par PIB. En effet, PIB marque aussi chez l'Homme les plaques diffuses et les dépôts d'AAC qui sont davantage présents chez le Chien (Lockhart et al., 2007). Ce n'est donc pas simplement le type des plaques qui explique la différence.

Le marqueur PIB ne met donc pas les dépôts amyloïdes du Chien en évidence dans cette étude. Ce phénomène a déjà été constaté chez la **souris**. En effet, malgré la présence en grande quantité d'amyloïde fibrillaire dans le cerveau de souris transgéniques PS1/APP, PIB ne se fixe quasiment pas dans le cerveau des souris. L'hypothèse proposée est celle d'une **différence de structure secondaire entre les peptides A β présents dans les dépôts chez les patients MA et ceux synthétisés par les souris PS1/APP** (Klunk et al., 2005, p. 200).

Chez les **primates** également, la fixation de PIB est fortement diminuée dans le néocortex par rapport à la fixation présente dans les cerveaux de patients MA, alors la charge amyloïde fibrillaire est similaire. Les auteurs supposent également une **fixation spécifique à une forme pathologique typiquement humaine de la protéine A β** (Rosen et al., 2011).

[C]DG ([4C]2-deoxy-D-glucose-6-phosphate) et autres études

L'étude présentée ici n'analyse pas le métabolisme neuronal ante-mortem avec une étude TEP mais analyse le métabolisme neuronal via l'histologie. Elle est rapportée dans ce paragraphe car le marqueur utilisé est semblable au FDG.

Cette étude réalisée en 1983 a montré que chez des beagles âgés, une **diminution de plus de 25% du métabolisme est présente chez les chiens de 6 ans par rapport aux chiens de 1 an** localisée dans les corps mamillaires, le pons, l'hippocampe, le cortex temporal, les corps géniculés, le noyau caudé, le gyrus frontal supérieur, les collicules supérieurs et le mésencéphale basal. Les régions du cortex cingulaire, piriforme et visuel, du flocculus cérébelleux, du corps calleux et de la substance blanche cérébelleuse ne montrent pas de modification de leur métabolisme par rapport aux individus jeunes. L'analyse histopathologique des cerveaux a montré que les différences de métabolisme ne sont pas expliquées uniquement par une diminution de densité neuronale mais par des altérations fonctionnelles ou structurelles (London et al., 1983).

Aucune étude n'a été trouvée dans la littérature chez le vieux chien ou chez le chien atteint de SDCC . Les examens TEP sont majoritairement réalisés sur des cohortes de chiens normaux.

3.3. Transposition des biomarqueurs diagnostiques de la MA au SDCC : bilan et discussion

De manière générale, trop peu d'études ont été réalisées pour avoir le recul suffisant pour juger sur la transposition de l'utilisation des biomarqueurs diagnostiques de la MA pour le diagnostic du SDCC chez le chien.

Néanmoins, il est intéressant de noter que l'utilisation d'A β 42 plasmatique chez le chien peut être une piste diagnostique chez le chien contrairement à l'Homme.

Les biomarqueurs du LCS semblent avoir une évolution similaire à celle observée chez l'Homme mais les études ne sont pas toutes concordantes.

Enfin, en ce qui concerne l'imagerie, la majorité des études sont réalisées chez des chiens âgés sans préjuger de leurs capacités cognitives. Une seule étude IRM (Noh et al., 2017) observe l'influence de la fonction cognitive sur 3 paramètres mesurés par IRM indépendamment de l'âge.

Enfin, il serait intéressant de réaliser de la même façon que chez l'Homme des études TEP avec des marqueurs amyloïdes ou tau pour tenter d'évaluer si la répartition des dépôts amyloïdes et tau est identique à celle retrouvées chez le patient atteint de MA et évaluer quel est le marqueur le plus précoce et spécifique chez le chien.

CONCLUSION ET DISCUSSION

Physiopathologie de la MA

Depuis la première description de la MA par Alois Alzheimer en 1906, de très nombreuses études ont été réalisées. Ceci est expliqué par sa prévalence de plus en plus élevée et son incidence économique catastrophique (Prince et al., 2015). Néanmoins, après plus de 100 ans d'études scientifiques, la physiopathologie de la MA reste encore mal connue. Les principales avancées de la recherche se sont effectuées ces vingt dernières années qui ont surtout permis de faire évoluer les premières hypothèses des mécanismes de la MA notamment grâce aux techniques de génie génétique sur les souris, les techniques d'immunohistochimie et d'imagerie de plus en plus performantes.

Les deux protagonistes de la MA sont donc le peptide A β et la protéine tau. La MA se caractérise par l'accumulation excessive de peptides A β qui s'agrègent sous forme de fibrilles extracellulaires révélées par des colorations spécifiques. Ses fibrilles s'organisent sous formes de plaques séniles cérébrales et de dépôts vasculaires. La protéine tau quant à elle est anormalement phosphorylée ce qui engendre la désagrégation des microtubules et l'agrégation de cette protéine sous forme de filaments intracellulaires formant des DNF.

Quant à l'étiopathogénèse de la MA, l'origine primaire de la maladie n'est toujours pas élucidée. En effet, la cascade amyloïde, c'est-à-dire l'hypothèse selon laquelle le peptide A β est à l'origine de l'hyperphosphorylation de la protéine tau, fait encore débat. En revanche, il a été démontré que, si l'on ne sait pas si l'une est à l'origine de l'autre ou si elles apparaissent de façon indépendante, les deux pathologies facilitent leur extension l'une l'autre et leur présence est nécessaire au développement d'une MA. En effet, un lien topographique existe entre ces deux pathologies. Bien que l'évolution topographique des lésions soient différentes, il semblerait que les régions touchées par la pathologie tau soient connectées à celles touchées par la pathologie amyloïde (Duyckaerts et al., 1999).

En outre, les études réalisées sur souris transgéniques ont montré la capacité des protéines A β et tau à transférer leurs caractéristiques pathologiques aux protéines de l'hôte, comme le fait la protéine prion (Lewis, Dickson, 2016). Ainsi, la précipitation d'A β serait initié par la présence de peptide A β de conformation anormale (i.e. avec un repliement aberrant) qu'il transmettrait aux autres peptides A β provoquant la formation de plaques amyloïde.

Le Chien atteint de SDCC, modèle d'étude de la MA ?

Tout comme l'Homme, certains chiens développent avec l'âge une atteinte cognitive cantonnée à certains domaines cognitifs sans que cette atteinte ne soit explicable par une anomalie de l'examen clinique, de l'examen neurologique, des paramètres hématobiochimiques, ni par des lésions intracrâniennes. Le chien semble donc un candidat idéal pour être un modèle d'étude de la MA, d'autant plus qu'il possède une durée de vie plus longue que les modèles murins mais plus courte que les modèles primates non humains, que son environnement est proche de celui de l'Homme, et que sa manipulation est facile.

Le chien atteint de SDCC ne possède pas toutes les caractéristiques histopathologiques de la MA. En effet, le Chien ne possède quasiment que des plaques diffuses et ne développe que rarement de DNF. Néanmoins, les études ayant analysé l'hyperphosphorylation de tau ont montré une grande prévalence de neurones en stade pré-DNF chez le chien âgé et atteint de SDCC, avec une corrélation entre cette forme de pathologie tau et la manifestation clinique (Schmidt et al., 2015). Etant donné que les sites de phosphorylation de la protéine tau humaine et canine sont probablement différents, il est donc possible que la protéine tau humaine s'agrège davantage sous forme fibrillaire alors que la protéine tau canine ne possède pas ces propriétés de façon systématique (J. Wegiel et al., 1998).

Ainsi, il semblerait que les lésions du SDCC correspondent aux lésions précoces de la MA (stade pré-clinique ou phase prodromique).

Les examens complémentaires du chien âgé montrent des anomalies similaires à celles observées chez des patients atteints de MA (diminution du taux de peptides A β 42 dans le LCS, atrophie cérébrale et atrophie de l'hippocampe notamment). Néanmoins, ces informations concernent surtout le chien âgé et non pas le chien atteint de SDCC. Il reste donc de nombreuses zones d'ombre à éclaircir concernant la neuroimagerie et l'analyse du LCS en étudiant par exemple la présence de tau dans le LCS ou la répartition de tau dans le cerveau par examen TEP. Ces informations pourraient apporter davantage de réponses quant à l'utilisation du chien comme modèle animal.

	Arguments en faveur	Arguments en défaveur
Similarités des protéines	Proche de 100% pour A β	Sites de phosphorylation de tau potentiellement différents
Pathologie amyloïde	Cas présentant des plaques séniles Plaques denses Topographie similaire des plaques denses	Présence en grande majorité de plaques diffuses non fibrillaires
Pathologie tau	Hyperphosphorylation de tau majeure chez de nombreux chiens SDCC Cas présentant des DNF, NT et des plaques neuritiques Atteinte de l'hippocampe Corrélation avec les signes cliniques	Majorité des études ne rapportent pas de DNF alors que les signes cognitifs sont présents
Perte neuronale	Diminution de la neurogénèse dans le gyrus denté Perte neuronale dans des aires similaires chez l'Homme et chez le chien âgé ou SDCC (hippocampe, cortex entorhinal, cortex pariétal, ...) Atteinte des systèmes noradrénergiques et cholinergiques chez le chien SDCC Atteinte des systèmes GABAergique et sérotoninergiques chez le chien âgé Dommages oxydatifs Hyperactivation gliale	Peu d'études concernant la localisation des pertes neuronales chez le chien atteint de SDCC
Etude du LCS	Diminution du taux de A β 42 corrélée avec les signes cliniques	Pas d'information sur la présence de tau dans le LCS
Neuroimagerie	Atrophie cérébrale et atrophie hippocampique avec l'âge et corrélées aux signes cliniques	Pas de détection des plaques amyloïdes au TEP-PIB Pas ou peu d'étude sur la neuroimagerie chez les chiens atteints de SDCC (uniquement chez le chien âgé) Trop peu d'études réalisées

Tableau 20 : Tableau récapitulatif des arguments en faveur et en défaveur pour l'utilisation du chien comme modèle d'étude de la maladie d'Alzheimer chez l'Homme.

ANNEXES

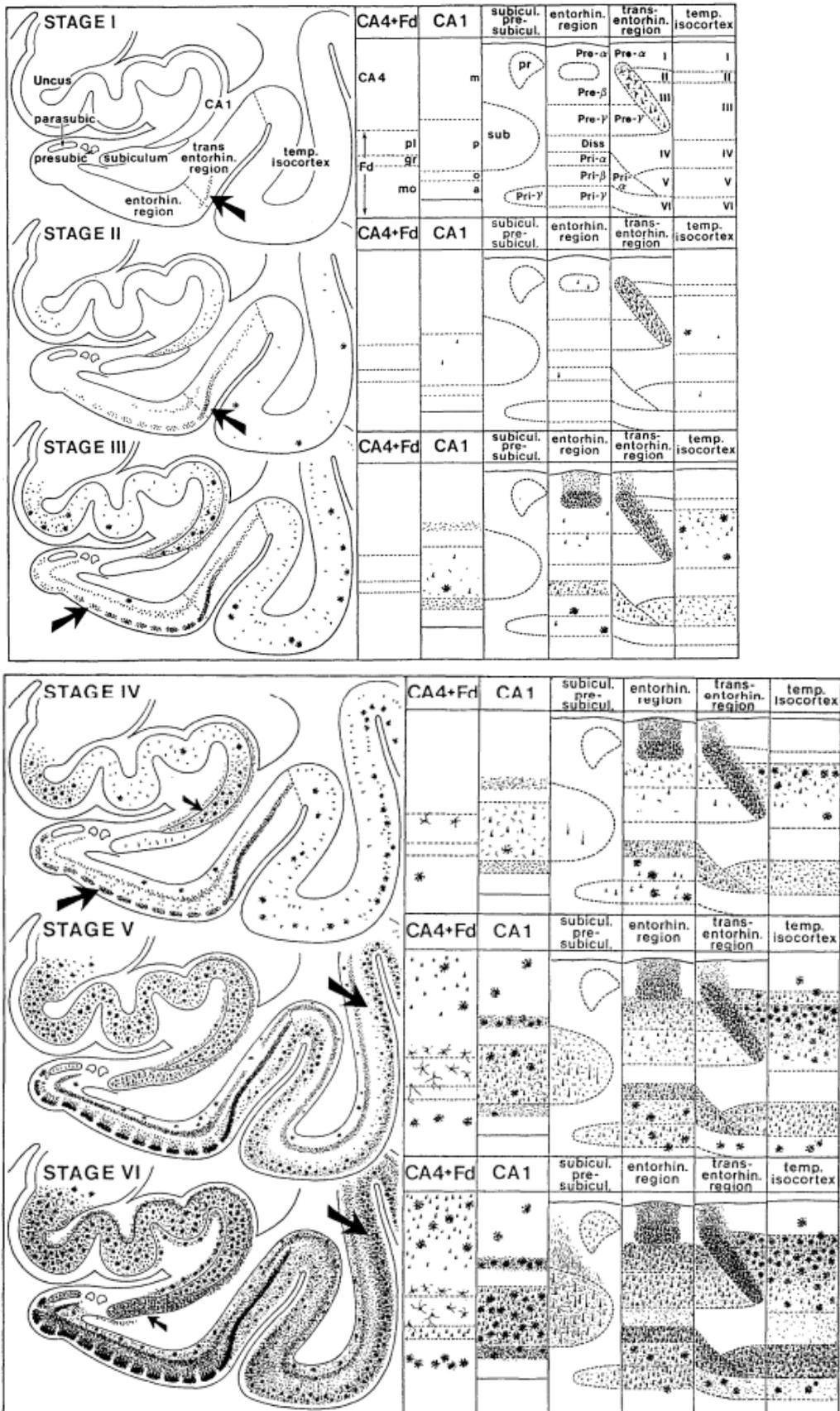


Figure 50 (ci-dessus) : Diagramme récapitulatif de l'évolution spatio-temporelle décrite par Braak (Braak, Braak, 1995) en 6 stades. Flèches larges : caractéristiques majeures du stade. Flèches petites : caractéristiques mineures du stade.

Abréviations : a : alveus, CA1 : secteur CA1 de la corne d'Ammon, CA4 : secteur CA4 de la corne d'Ammon, Diss : lamina dissecans, entorhin : entorhinal, Fd : fascia denté, gr : couche granulaire du fascia denté, m : couche moléculaire de CA1, mo : couche moléculaire du fascia denté, o : stratum oriens, p : couches pyramidales de CA1, parasubic : parasubiculum, pl : couche plexiforme du fascia denté, pr : couche parvocellulaire du presubiculum, Pre- α β γ : couches principales externes, Pri- α β γ : couches principales internes, presubic : presubiculum, sub : subiculum, temp : temporal, transentorhin : transentorhinal, I-VI : couches du cortex

Location	Stage: I	II	III	IV	V	VI
Cortical areas:						
Fascia dentata	0	0	0	0	0-i	+--+
CA4: Non-pyramidal cells	0	0	0	i+	+--+	+++g
CA4/CA3: Pyramidal cells	0	0	0	0	i+	+--+
CA1: Pyramidal cells	0	i+	+--+	++	+++	+++g
Subiculum	0	0	0	i	+	+--+
Presubiculum	0	0	0	0	0-i	+
Para-/Transsubiculum	0	0	0	0-i	+	++
Entorhinal-Pre- α	0-i	+	++	+++	+++g	+++g
Entorhinal-Pri- α	0	i	+	+--+	++	+++g
Entorhinal-Pre- β	0	0	i	+	+--+	++
Transentorhinal Pre- α	i+	+--+	++	+++g	+++g	+++g
Isocortex:						
Association areas	0	0	i	+	+++	+++
Parastriate area	0	0	0-i	i+	+	++
Striate area	0	0	0	0-i	i+	+
Subcortical nuclei:						
Striatum	0	0	i	i+	+	++
Basal magnocellular complex	0	i	+	+--+	++	+++g
Amygdala	0	i	+	++	+++	+++g
Clastrum	0	0	0	i	+	++
Thalamus:						
Antero-dorsal nucleus	i	i+	+--+	++	+++g	+++g
Reuniens nucleus	0	0	i	+	++	+++
Reticular nucleus	0	0	0	i	+	++
Hypothalamus:						
Tuberomamillary nucleus	0	0	i	+	++	+++
Lateral tuberal nucleus	0	0	0	0	i	+
Pars compacta of substantia nigra	0	0	0	0	i	+--+

Tableau 21 : Tableau récapitulatif de l'accumulation des DNF et des fibres tortueuses selon la localisation et le stade d'après (Braak, Braak, 1995).

0 : pas de changement, i : quelques DNF isolés, + : en faible nombre, ++ : en nombre modéré, +++ : en large nombre, g : présence de « ghost tangles » ou DNF fantômes.

Table 1 CDS checklist¹		
Signs: DISHAAL	Age First Noticed	Score 0-3^a
D: Disorientation/Confusion—Awareness—Spatial orientation Gets stuck or cannot get around objects Stares blankly at walls or floor Decreased recognition of familiar people/pets Goes to wrong side of door; walks into door/walls Drops food/cannot find Decreased response to auditory or visual stimuli Increased reactivity to auditory or visual stimuli (barking)		
I: Interactions—Social Relationships Decreased interest in petting/avoids contact Decreased greeting behavior In need of constant contact, overdependent, "clingy" Altered relationships other pets—less social/irritable/aggressive Altered relationships with people—less social/irritable/aggressive		
S: Sleep-Wake Cycles: Reversed Day/Night Schedule Restless sleep/waking at nights Increased daytime sleep		
H: Housesoiling (Learning and Memory) Indoor elimination at sites previously trained Decrease/loss of signaling Goes outdoors, then returns indoors and eliminates Elimination in crate or sleeping area		
A: Activity—Increased/Repetitive Pacing/wanders aimlessly Snaps at air/flicks air Licking owners/household objects Increased appetite (eats quicker or more food)		
A: Activity—Apathy/Depressed Decreased interest in food/treats Decreased exploration/activity/play Decreased self-care (hygiene)		
A: Anxiety Vocalization, restlessness/agitation Anxiety, fear/phobia to auditory or visual stimuli Anxiety, fear/phobia of places (surfaces, locations) Anxiety/fear of people Separation anxiety		
L: Learning and Memory—Work, Tasks, Commands Decreased ability to perform learned tasks, commands Decreased responsiveness to familiar commands and tricks Inability/slow to learn new tasks		

^a Score: 0 = none; 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe.

Adapted from Landsberg GM, Hunthausen W, Ackerman L. The effects of aging on the behavior of senior pets. Handbook of behavior problems of the dog and cat. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 273; with permission.

Tableau 22 : Grille de gradation des signes cliniques observés par les propriétaires pour évaluer l'atteinte cognitive établie d'après (Landsberg et al., 2012)

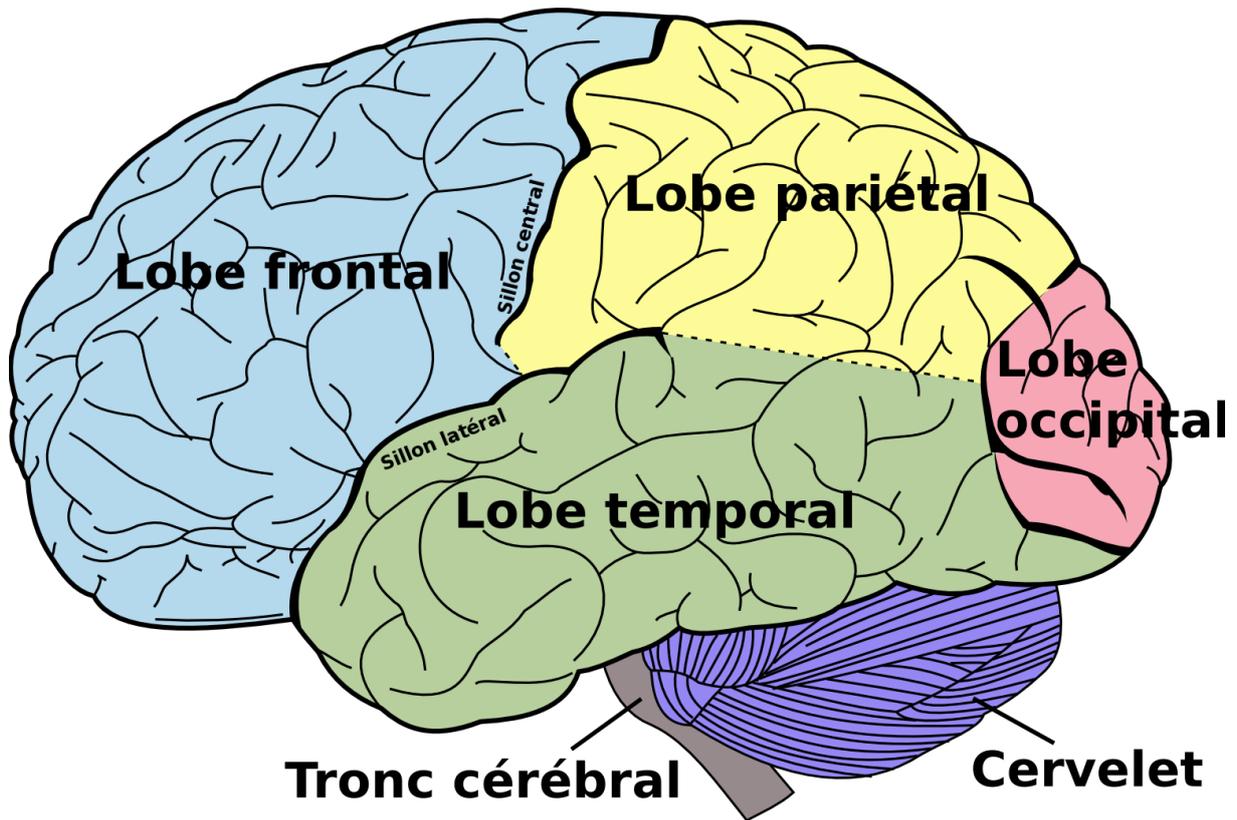


Figure 51 : Schéma explicatif des différents lobes du cerveau chez l'Homme en face latérale. D'après (JDifool, 2006)

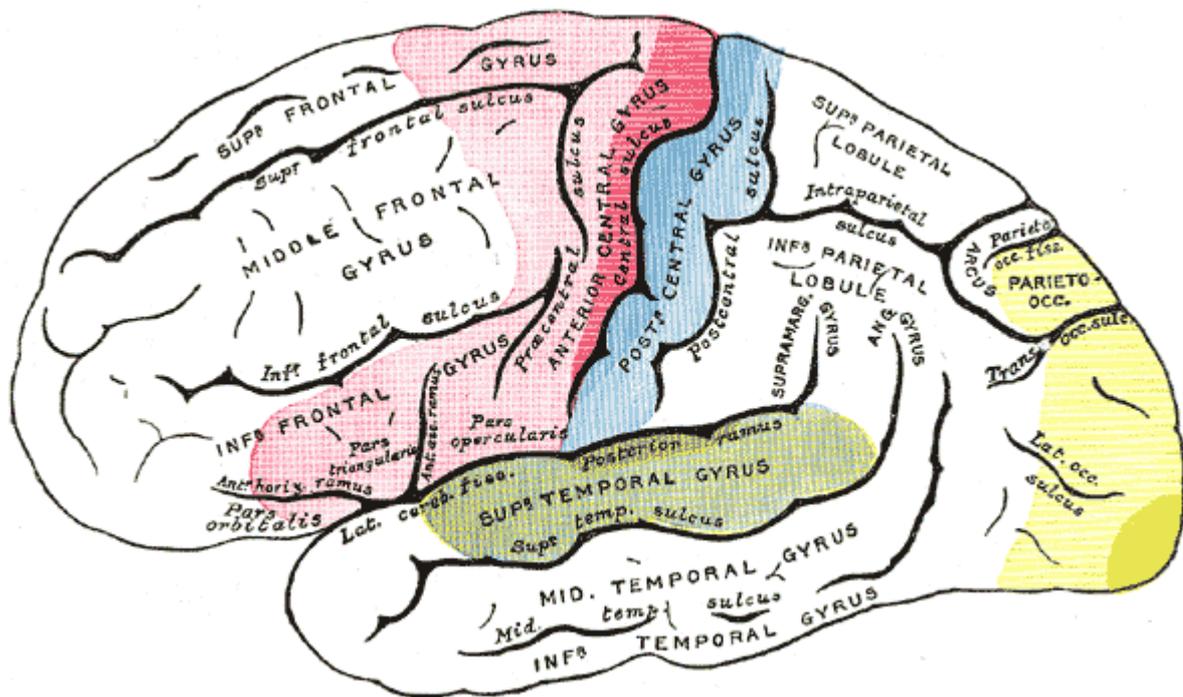


Figure 52 : Schéma explicatif des différentes aires cérébrales (face latérale de l'hémisphère cérébral). Les aires motrices sont en rouge, les aires sensorielles en bleu, les aires auditives en vert, et enfin les aires visuelles en jaune. D'après (Carter, Gray, livre, 1858)

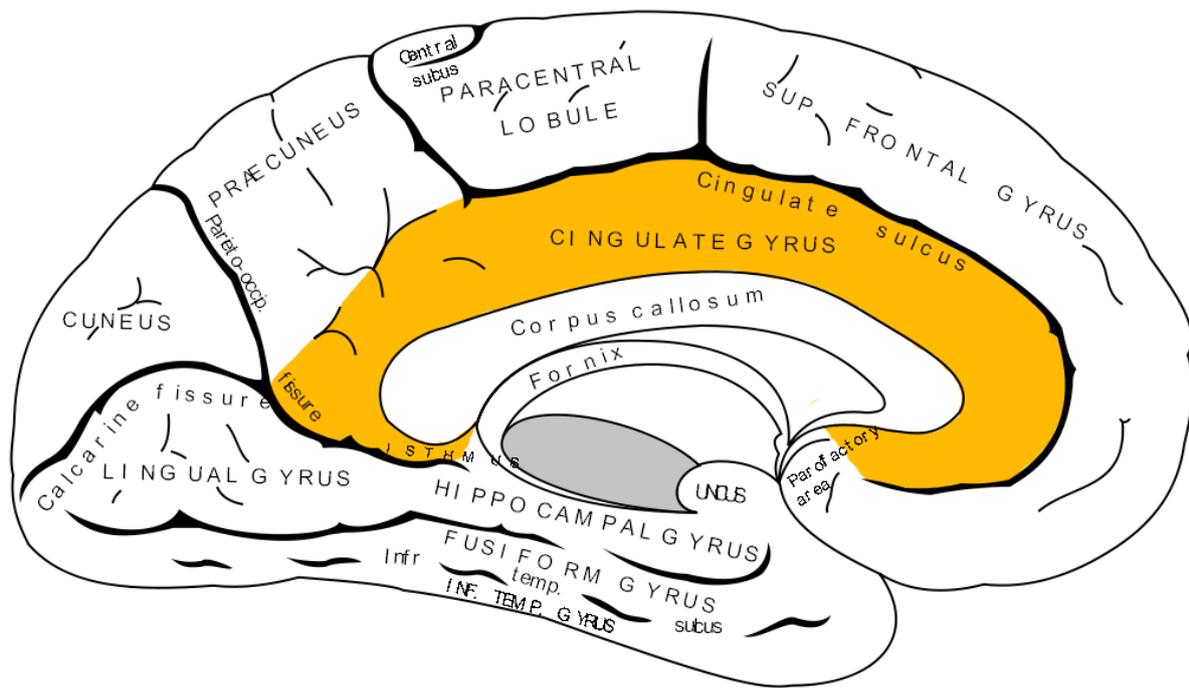


Figure 53 : Schéma explicatif mettant en évidence les différences aires cérébrales (hémisphère en face médiale) et surlignant le cortex cingulaire (en jaune). D'après (Carter, Gray, Book, 1858).

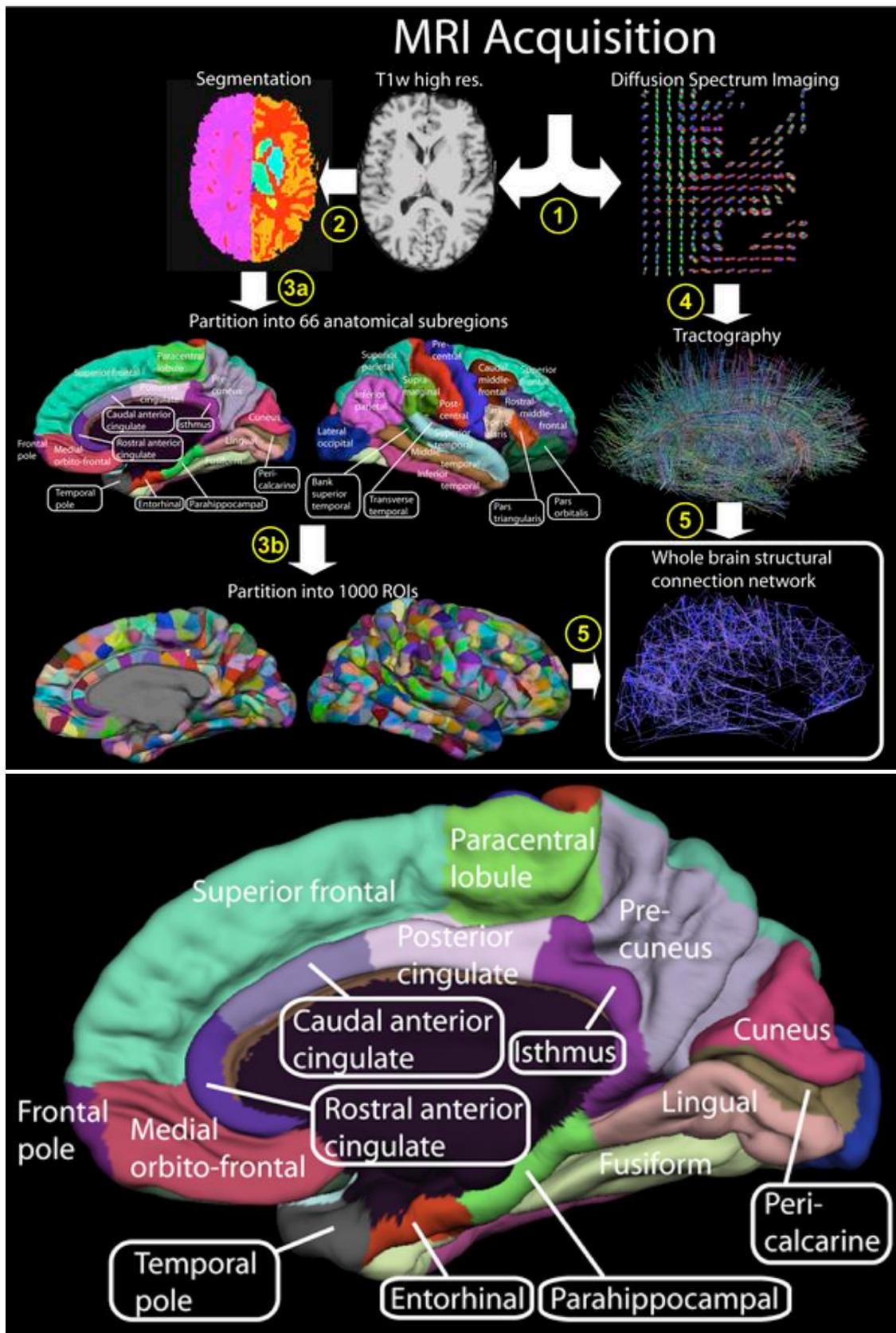


Figure 54 : Illustration explicative montrant la ségrégation de 66 sous-régions anatomiques puis la ségrégation en 1000 ROI après acquisition IRM structurale et représentation de la connectivité cérébrale obtenue avec DTI mettant en lien les différentes aires cérébrales (A). Visualisation des aires cérébrales de la face médiale de l'hémisphère cérébral (B). D'après (Hagmann et al., 2008).

BIBLIOGRAPHIE

ADAMS, Beth, CHAN, Alan, CALLAHAN, Heather et MILGRAM, Norton W., 2000. The canine as a model of human cognitive aging: Recent developments. In : *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. juillet 2000. Vol. 24, n° 5, p. 675-692. DOI 10.1016/S0278-5846(00)00101-9.

AHMED, Rachel R., HOLLER, Christopher J., WEBB, Robin L., LI, Feng, BECKETT, Tina L. et MURPHY, M. Paul, 2010. BACE1 and BACE2 enzymatic activities in Alzheimer's disease. In : *Journal of Neurochemistry*. février 2010. Vol. 112, n° 4, p. 1045-1053. DOI 10.1111/j.1471-4159.2009.06528.x.

AHMED, Zeshan, COOPER, Jane, MURRAY, Tracey K., GARN, Katya, MCNAUGHTON, Emily, CLARKE, Hannah, PARHIZKAR, Samira, WARD, Mark A., CAVALLINI, Annalisa, JACKSON, Samuel, BOSE, Suchira, CLAVAGUERA, Florence, TOLNAY, Markus, LAVENIR, Isabelle, GOEDERT, Michel, HUTTON, Michael L. et O'NEILL, Michael J., 2014. A novel in vivo model of tau propagation with rapid and progressive neurofibrillary tangle pathology: the pattern of spread is determined by connectivity, not proximity. In : *Acta Neuropathologica*. mai 2014. Vol. 127, n° 5, p. 667-683. DOI 10.1007/s00401-014-1254-6.

ALEXANDER, Andrew L., LEE, Jee Eun, LAZAR, Mariana et FIELD, Aaron S., 2007. Diffusion Tensor Imaging of the Brain. In : *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. juillet 2007. Vol. 4, n° 3, p. 316-329. DOI 10.1016/j.nurt.2007.05.011.

ALEXANDER, Gene E., CHEN, Kewei, PIETRINI, Pietro, RAPOPORT, Stanley I. et REIMAN, Eric M., 2002. Longitudinal PET Evaluation of Cerebral Metabolic Decline in Dementia: A Potential Outcome Measure in Alzheimer's Disease Treatment Studies. In : *American Journal of Psychiatry*. 1 mai 2002. Vol. 159, n° 5, p. 738-745. DOI 10.1176/appi.ajp.159.5.738.

ALZFORUM, 2014. Antibodies. In : [en ligne]. 20 mai 2014. [Consulté le 21 octobre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.alzforum.org/antibodies>.

ANAES, 2000. Recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. In : *Paris, ANAES* [en ligne]. fev 2000. [Consulté le 6 juin 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.sgca.fr/textes/recommalzhanaes2000.pdf>.

ANDREADIS, A., BROWN, W. M. et KOSIK, K. S., 1992. Structure and novel exons of the human tau gene. In : *Biochemistry*. 3 novembre 1992. Vol. 31, n° 43, p. 10626-10633.

ANDREEVA, T. V., LUKIW, W. J. et ROGAEV, E. I., 2017. Biological Basis for Amyloidogenesis in Alzheimer's Disease. In : *Biochemistry. Biokhimiia*. février 2017. Vol. 82, n° 2, p. 122-139. DOI 10.1134/S0006297917020043.

APOSTOLOVA, Liana G., DUTTON, Rebecca A., DINOV, Ivo D., HAYASHI, Kiralee M., TOGA, Arthur W., CUMMINGS, Jeffrey L. et THOMPSON, Paul M., 2006. Conversion of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease Predicted by Hippocampal Atrophy Maps. In : *Archives of Neurology*. 1 mai 2006. Vol. 63, n° 5, p. 693-699. DOI 10.1001/archneur.63.5.693.

APOSTOLOVA, Liana G., MOSCONI, Lisa, THOMPSON, Paul M., GREEN, Amity E., HWANG, Kristy S., RAMIREZ, Anthony, MISTUR, Rachel, TSUI, Wai H. et DE LEON, Mony J., 2010. Subregional hippocampal atrophy predicts Alzheimer's dementia in the cognitively normal. In : *Neurobiology of aging*. juillet 2010. Vol. 31, n° 7, p. 1077-1088. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.008.

- APOSTOLOVA, Liana G., THOMPSON, Paul M., GREEN, Amity E., HWANG, Kristy S., ZOUMALAN, Charleen, JACK, Clifford R., HARVEY, Danielle J., PETERSEN, Ronald C., THAL, Leon J., AISEN, Paul S., TOGA, Arthur W., CUMMINGS, Jeffrey L. et DECARLI, Charles S., 2010. 3D Comparison of Low, Intermediate, and Advanced Hippocampal Atrophy in MCI. In : *Human brain mapping*. mai 2010. Vol. 31, n° 5, p. 786-797. DOI 10.1002/hbm.20905.
- ARAUJO, J. A., CHAN, A. D. F., WINKA, L. L., SEYMOUR, P. A. et MILGRAM, N. W., 2004. Dose-specific effects of scopolamine on canine cognition: impairment of visuospatial memory, but not visuospatial discrimination. In : *Psychopharmacology*. août 2004. Vol. 175, n° 1, p. 92-98. DOI 10.1007/s00213-004-1777-y.
- ARAUJO, Joseph A., BORGHYS, Herman, BROOKS, Melissa, BROECK, Bianca Van et DHUYVETTER, Deborah, 2015. Young to middle-aged dogs with high basal A β 42 CSF level demonstrate learning impairment compared to dogs with low basal CSF A β 42. In : *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 1 juillet 2015. Vol. 11, n° 7, p. P848. DOI 10.1016/j.jalz.2015.08.007.
- ARAUJO, Joseph A., HIGGINS, Guy, RIVERA, Christina de et MILGRAM, Norton, 2011. Evaluation of translational Alzheimer's disease biomarkers in the aged dog: The effects of age and bace inhibition on CSF amyloid. In : *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 1 juillet 2011. Vol. 7, n° 4, p. S120. DOI 10.1016/j.jalz.2011.05.310.
- ARAUJO, Joseph A., NOBREGA, José N., RAYMOND, Roger et MILGRAM, Norton W., 2011. Aged dogs demonstrate both increased sensitivity to scopolamine impairment and decreased muscarinic receptor density. In : *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. avril 2011. Vol. 98, n° 2, p. 203-209. DOI 10.1016/j.pbb.2011.01.005.
- ARAUJO, Joseph A., STUDZINSKI, Christa M. et MILGRAM, Norton W., 2005. Further evidence for the cholinergic hypothesis of aging and dementia from the canine model of aging. In : *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. mars 2005. Vol. 29, n° 3, p. 411-422. DOI 10.1016/j.pnpbb.2004.12.008.
- ARBIZU, Javier, PRIETO, E., MARTÍNEZ-LAGE, P., MARTÍ-CLIMENT, J. M., GARCÍA-GRANERO, M., LAMET, I., PASTOR, P., RIVEROL, M., GÓMEZ-ISLA, M. T., PEÑUELAS, I., RICHTER, J. A., WEINER, M. W. et ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE, 2013. Automated analysis of FDG PET as a tool for single-subject probabilistic prediction and detection of Alzheimer's disease dementia. In : *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. septembre 2013. Vol. 40, n° 9, p. 1394-1405. DOI 10.1007/s00259-013-2458-z.
- ARCHER, Hilary A., EDISON, Paul, BROOKS, David J., BARNES, Jo, FROST, Chris, YEATMAN, Tom, FOX, Nick C. et ROSSOR, Martin N., 2006. Amyloid load and cerebral atrophy in Alzheimer's disease: An 11C-PIB positron emission tomography study. In : *Annals of Neurology*. 1 juillet 2006. Vol. 60, n° 1, p. 145-147. DOI 10.1002/ana.20889.
- ATTEMS, Johannes, 2005. Sporadic cerebral amyloid angiopathy: pathology, clinical implications, and possible pathomechanisms. In : *Acta Neuropathologica*. octobre 2005. Vol. 110, n° 4, p. 345-359. DOI 10.1007/s00401-005-1074-9.
- ATTEMS, Johannes, JELLINGER, Kurt A. et LINTNER, Felix, 2005. Alzheimer's disease pathology influences severity and topographical distribution of cerebral amyloid angiopathy. In : *Acta Neuropathologica*. septembre 2005. Vol. 110, n° 3, p. 222-231. DOI 10.1007/s00401-005-1064-y.
- ATTEMS, Johannes, QUASS, Magdalena, JELLINGER, Kurt A. et LINTNER, Felix, 2007. Topographical distribution of cerebral amyloid angiopathy and its effect on cognitive decline are influenced by

Alzheimer disease pathology. In : *Journal of the Neurological Sciences*. 15 juin 2007. Vol. 257, n° 1-2, p. 49-55. DOI 10.1016/j.jns.2007.01.013.

AWASTHI, Manika, SINGH, Swati, PANDEY, Veda P. et DWIVEDI, Upendra N., 2016. Alzheimer's disease: An overview of amyloid beta dependent pathogenesis and its therapeutic implications along with in silico approaches emphasizing the role of natural products. In : *Journal of the Neurological Sciences*. 15 février 2016. Vol. 361, p. 256-271. DOI 10.1016/j.jns.2016.01.008.

AZKONA, G., GARCÍA-BELENQUER, S., CHACÓN, G., ROSADO, B., LEÓN, M. et PALACIO, J., 2009. Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. In : *Journal of Small Animal Practice*. février 2009. Vol. 50, n° 2, p. 87-91. DOI 10.1111/j.1748-5827.2008.00718.x.

BACSKAI, Brian J., FROSCHE, Matthew P., FREEMAN, Stefanie H., RAYMOND, Scott B., AUGUSTINACK, Jean C., JOHNSON, Keith A., IRIZARRY, Michael C., KLUNK, William E., MATHIS, Chester A., DEKOSKY, Steven T., GREENBERG, Steven M., HYMAN, Bradley T. et GROWDON, John H., 2007. Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. In : *Archives of Neurology*. mars 2007. Vol. 64, n° 3, p. 431-434. DOI 10.1001/archneur.64.3.431.

BAHR, B. A., HOFFMAN, K. B., YANG, A. J., HESS, U. S., GLABE, C. G. et LYNCH, G., 1998. Amyloid beta protein is internalized selectively by hippocampal field CA1 and causes neurons to accumulate amyloidogenic carboxyterminal fragments of the amyloid precursor protein. In : *The Journal of Comparative Neurology*. 20 juillet 1998. Vol. 397, n° 1, p. 139-147.

BAIN, Melissa J., HART, Benjamin L., CLIFF, Kelly D. et RUEHL, William W., 2001. Predicting behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. juin 2001. Vol. 218, n° 11, p. 1792-1795. DOI 10.2460/javma.2001.218.1792.

BARANELLO, Robert J., BHARANI, Krishna L., PADMARAJU, Vasudevaraju, CHOPRA, Nipun, LAHIRI, Debomoy K., GREIG, Nigel H., PAPPOLLA, Miguel A. et SAMBAMURTI, Kumar, 2015. Amyloid-beta protein clearance and degradation (ABCD) pathways and their role in Alzheimer's disease. In : *Current Alzheimer Research*. 2015. Vol. 12, n° 1, p. 32-46.

BARNES, Josephine, BARTLETT, Jonathan W., VAN DE POL, Laura A., LOY, Clement T., SCAHILL, Rachael I., FROST, Chris, THOMPSON, Paul et FOX, Nick C., 2009. A meta-analysis of hippocampal atrophy rates in Alzheimer's disease. In : *Neurobiology of Aging*. novembre 2009. Vol. 30, n° 11, p. 1711-1723. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.010.

BARON, J. C., CHÉTELAT, G., DESGRANGES, B., PERCHEY, G., LANDEAU, B., DE LA SAYETTE, V. et EUSTACHE, F., 2001. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. In : *NeuroImage*. août 2001. Vol. 14, n° 2, p. 298-309. DOI 10.1006/nimg.2001.0848.

BATEMAN, Randall J., MUNSELL, Ling Y., MORRIS, John C., SWARM, Robert, YARASHESKI, Kevin E. et HOLTZMAN, David M., 2006. Human amyloid-beta synthesis and clearance rates as measured in cerebrospinal fluid in vivo. In : *Nature Medicine*. juillet 2006. Vol. 12, n° 7, p. 856-861. DOI 10.1038/nm1438.

BECKETT, Tina L., WEBB, Robin L., NIEDOWICZ, Dana M., HOLLER, Christopher J., MATVEEV, Sergey, BAIG, Irfan, LEVINE, Harry, KELLER, Jeffrey N. et MURPHY, M. Paul, 2012. Postmortem Pittsburgh Compound B (PiB) binding increases with Alzheimer's disease progression. In : *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2012. Vol. 32, n° 1, p. 127-138. DOI 10.3233/JAD-2012-120655.

BENNETT, Brian D., BABU-KHAN, Safura, LOELOFF, Richard, LOUIS, Jean-Claude, CURRAN, Eileen, CITRON, Martin et VASSAR, Robert, 2000. Expression Analysis of BACE2 in Brain and Peripheral Tissues. In : *Journal of Biological Chemistry*. 7 juillet 2000. Vol. 275, n° 27, p. 20647-20651. DOI 10.1074/jbc.M002688200.

BENZAL, Alejandro Seisdedos et RODRÍGUEZ, Alba Galán, 2016. Recent developments in Canine Cognitive Dysfunction Syndrome. In : *Pet Behaviour Science*. 2016. n° 1, p. 47–59.

BERNEDO, Vanessa, INSUA, Daniel, SUÁREZ, María-Luisa, SANTAMARINA, Germán, SARASA, Manuel et PESINI, Pedro, 2009. Beta-amyloid cortical deposits are accompanied by the loss of serotonergic neurons in the dog. In : *The Journal of Comparative Neurology*. 1 avril 2009. Vol. 513, n° 4, p. 417-429. DOI 10.1002/cne.21985.

BETTHAUSER, Tobey, LAO, Patrick J., MURALI, Dhanabalan, BARNHART, Todd E., FURUMOTO, Shozo, OKAMURA, Nobuyuki, STONE, Charles K., JOHNSON, Sterling C. et CHRISTIAN, Bradley T., 2016. In vivo comparison of tau radioligands 18F-THK-5351 and 18F-THK-5317. In : *Journal of Nuclear Medicine*. 10 novembre 2016. p. jnumed.116.182980. DOI 10.2967/jnumed.116.182980.

BIAGIONI, Milton C et GALVIN, James E, 2011. Using biomarkers to improve detection of Alzheimer's disease. In : *Neurodegenerative Disease Management*. avril 2011. Vol. 1, n° 2, p. 127-139. DOI 10.2217/nmt.11.11.

BIBL, Mirko, ESSELMANN, Hermann et WILTFANG, Jens, 2012. Neurochemical biomarkers in Alzheimer's disease and related disorders. In : *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. novembre 2012. Vol. 5, n° 6, p. 335-348. DOI 10.1177/1756285612455367.

BIOLEGEND, [sans date]. Amyloid Precursor Protein (APP) and Beta Amyloid Antibodies. In : [en ligne]. [Consulté le 21 octobre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.biolegend.com/NewsLegend/041715/index.htm>.

BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING GROUP., 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. In : *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. mars 2001. Vol. 69, n° 3, p. 89-95. DOI 10.1067/mcp.2001.113989.

BLENNOW, Kaj et HAMPEL, Harald, 2003. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. In : *The Lancet. Neurology*. octobre 2003. Vol. 2, n° 10, p. 605-613.

BLENNOW, K., BOGDANOVIC, N., ALAFUZOFF, I., EKMAN, R. et DAVIDSSON, P., 1996. Synaptic pathology in Alzheimer's disease: relation to severity of dementia, but not to senile plaques, neurofibrillary tangles, or the ApoE4 allele. In : *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*. 1996. Vol. 103, n° 5, p. 603-618. DOI 10.1007/BF01273157.

BLOM, Elin S., GIEDRAITIS, Vilmantas, ZETTERBERG, Henrik, FUKUMOTO, Hiroaki, BLENNOW, Kaj, HYMAN, Bradley T., IRIZARRY, Michael C., WAHLUND, Lars-Olof, LANNFELT, Lars et INGELSSON, Martin, 2009. Rapid Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease in Subjects with Elevated Levels of Tau in Cerebrospinal Fluid and the APOE ε4/ε4 Genotype. In : *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2009. Vol. 27, n° 5, p. 458-464. DOI 10.1159/000216841.

BOBINSKI, M., DE LEON, M. J., WEGIEL, J., DESANTI, S., CONVIT, A., SAINT LOUIS, L. A., RUSINEK, H. et WISNIEWSKI, H. M., 2000. The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. In : *Neuroscience*. 2000. Vol. 95, n° 3, p. 721-725.

- 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. In : *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. avril 1997. Vol. 56, n° 4, p. 414-420.
- BOLAND, Barry, KUMAR, Asok, LEE, Sooyeon, PLATT, Frances M., WEGIEL, Jerzy, YU, W. Haung et NIXON, Ralph A., 2008. Autophagy induction and autophagosome clearance in neurons: relationship to autophagic pathology in Alzheimer's disease. In : *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 2 juillet 2008. Vol. 28, n° 27, p. 6926-6937. DOI 10.1523/JNEUROSCI.0800-08.2008.
- BOLMONT, Tristan, CLAVAGUERA, Florence, MEYER-LUEHMANN, Melanie, HERZIG, Martin C., RADDE, Rebecca, STAUFENBIEL, Matthias, LEWIS, Jada, HUTTON, Mike, TOLNAY, Markus et JUCKER, Mathias, 2007. Induction of Tau Pathology by Intracerebral Infusion of Amyloid- β -Containing Brain Extract and by Amyloid- β Deposition in APP \times Tau Transgenic Mice. In : *The American Journal of Pathology*. 1 décembre 2007. Vol. 171, n° 6, p. 2012-2020. DOI 10.2353/ajpath.2007.070403.
- BORDET, R., 2003. Maladie d'alzheimer: au-delà de la seule hypothèse cholinergique: Autres systèmes de neurotransmission et modulation des récepteurs nicotiques. In : *La Lettre du pharmacologue*. 2003. Vol. 17, n° 1, p. 23-31.
- BORRÀS, D., FERRER, I. et PUMAROLA, M., 1999. Age-related Changes in the Brain of the Dog. In : *Veterinary Pathology*. mai 1999. Vol. 36, n° 3, p. 202-211. DOI 10.1354/vp.36-3-202.
- BOSCH, Beatriz, ARENAZA-URQUIJO, Eider M., RAMI, Lorena, SALA-LLONCH, Roser, JUNQUÉ, Carme, SOLÉ-PADULLÉS, Cristina, PEÑA-GÓMEZ, Cleofé, BARGALLÓ, Núria, MOLINUEVO, José Luis et BARTRÉS-FAZ, David, 2012. Multiple DTI index analysis in normal aging, amnesic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance. In : *Neurobiology of Aging*. janvier 2012. Vol. 33, n° 1, p. 61-74. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.004.
- BOUSIGES, Olivier, CRETIN, Benjamin, LAVAUX, Thomas, PHILIPPI, Nathalie, JUNG, Barbara, HEZARD, Sylvie, HEITZ, Camille, DEMUYNCK, Catherine, GABEL, Aurelia, MARTIN-HUNYADI, Catherine et BLANC, Frédéric, 2016. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Biomarkers (Phospho-Tau181, total-Tau, A β 42, and A β 40) in Prodromal Stage of Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. In : *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2016. Vol. 51, n° 4, p. 1069-1083. DOI 10.3233/JAD-150731.
- BRAAK, H. et BRAAK, E., 1991. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. In : *Acta Neuropathologica*. 1991. Vol. 82, n° 4, p. 239-259.
- BRAAK, H. et BRAAK, E., 1995. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. In : *Neurobiology of Aging*. juin 1995. Vol. 16, n° 3, p. 271-278; discussion 278-284.
- BRAAK, Heiko et DEL TREDICI, Kelly, 2011. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. In : *Acta Neuropathologica*. février 2011. Vol. 121, n° 2, p. 171-181. DOI 10.1007/s00401-010-0789-4.
- BRANDT, R., LÉGER, J. et LEE, G., 1995. Interaction of tau with the neural plasma membrane mediated by tau's amino-terminal projection domain. In : *The Journal of Cell Biology*. décembre 1995. Vol. 131, n° 5, p. 1327-1340.
- BREUSING, Nicolle et GRUNE, Tilman, 2008. Regulation of proteasome-mediated protein degradation during oxidative stress and aging. In : *Biological Chemistry*. mars 2008. Vol. 389, n° 3, p. 203-209. DOI 10.1515/BC.2008.029.

BRIER, Matthew R., GORDON, Brian, FRIEDRICHSEN, Karl, MCCARTHY, John, STERN, Ari, CHRISTENSEN, Jon, OWEN, Christopher, ALDEA, Patricia, SU, Yi, HASSENSTAB, Jason, CAIRNS, Nigel J., HOLTZMAN, David M., FAGAN, Anne M., MORRIS, John C., BENZINGER, Tammie L. S. et ANCES, Beau M., 2016. Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. In : *Science Translational Medicine*. 11 mai 2016. Vol. 8, n° 338, p. 338ra66-338ra66. DOI 10.1126/scitranslmed.aaf2362.

BROWNELL, G. L., BURNHAM, C. A., WILENSKY, S., ARONOW, S., KAZEMI, H. et STRIEDER, D., 1969. New Developments in Positron Scintigraphy and the Application of Cyclotron-Produced Positron Emitters. In : [en ligne]. 1969. [Consulté le 24 mai 2017]. Disponible à l'adresse : http://inis.iaea.org/Search/search.aspx?orig_q=RN:44065759.

BROWN, Jason P., COUILLARD-DESPRÉS, Sébastien, COOPER-KUHN, Christiana M., WINKLER, Jürgen, AIGNER, Ludwig et KUHN, H. Georg, 2003. Transient expression of doublecortin during adult neurogenesis. In : *The Journal of Comparative Neurology*. 1 décembre 2003. Vol. 467, n° 1, p. 1-10. DOI 10.1002/cne.10874.

BUCHHAVE, Peder, MINTHON, Lennart, ZETTERBERG, Henrik, WALLIN, Asa K., BLENNOW, Kaj et HANSSON, Oskar, 2012. Cerebrospinal fluid levels of β -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. In : *Archives of General Psychiatry*. janvier 2012. Vol. 69, n° 1, p. 98-106. DOI 10.1001/archgenpsychiatry.2011.155.

BUCKNER, Randy L., ANDREWS-HANNA, Jessica R. et SCHACTER, Daniel L., 2008. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. In : *Annals of the New York Academy of Sciences*. mars 2008. Vol. 1124, p. 1-38. DOI 10.1196/annals.1440.011.

BUERGER, Katharina, ZINKOWSKI, Raymond, TEIPEL, Stefan J., TAPIOLA, Tero, ARAI, Hiroyuki, BLENNOW, Kaj, ANDREASEN, Niels, HOFMANN-KIEFER, Klaus, DEBERNARDIS, John, KERKMAN, Daniel, MCCULLOCH, Cheryl, KOHNKEN, Russell, PADBERG, Frank, PIRTTILÄ, Tuula, SCHAPIRO, Marc B., RAPOPORT, Stanley I., MÖLLER, Hans-Jürgen, DAVIES, Peter et HAMPEL, Harald, 2002. Differential Diagnosis of Alzheimer Disease With Cerebrospinal Fluid Levels of Tau Protein Phosphorylated at Threonine 231. In : *Archives of Neurology*. 1 août 2002. Vol. 59, n° 8, p. 1267-1272. DOI 10.1001/archneur.59.8.1267.

BURDICK, D., KOSMOSKI, J., KNAUER, M. F. et GLABE, C. G., 1997. Preferential adsorption, internalization and resistance to degradation of the major isoform of the Alzheimer's amyloid peptide, A β 1-42, in differentiated PC12 cells. In : *Brain Research*. 23 janvier 1997. Vol. 746, n° 1-2, p. 275-284.

BÜRGER NÉE BUCH, K., PADBERG, F., NOLDE, T., TEIPEL, S. J., STÜBNER, S., HASLINGER, A., SCHWARZ, M. J., SUNDERLAND, T., ARAI, H., RAPOPORT, S. I., MÖLLER, H. J. et HAMPEL, H., 1999. Cerebrospinal fluid tau protein shows a better discrimination in young old (<70 years) than in old old patients with Alzheimer's disease compared with controls. In : *Neuroscience Letters*. 17 décembre 1999. Vol. 277, n° 1, p. 21-24.

BURTON, E. J., BARBER, R., MUKAETOVA-LADINSKA, E. B., ROBSON, J., PERRY, R. H., JAROS, E., KALARIA, R. N. et O'BRIEN, J. T., 2009. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. In : *Brain: A Journal of Neurology*. janvier 2009. Vol. 132, n° Pt 1, p. 195-203. DOI 10.1093/brain/awn298.

BUSATTO, Geraldo F., GARRIDO, Griselda E. J., ALMEIDA, Osvaldo P., CASTRO, Claudio C., CAMARGO, Cândida H. P., CID, Carla G., BUCHPIGUEL, Carlos A., FURUIE, Sergio et BOTTINO, Cassio M., 2003. A

voxel-based morphometry study of temporal lobe gray matter reductions in Alzheimer's disease. In : *Neurobiology of Aging*. avril 2003. Vol. 24, n° 2, p. 221-231.

BUSCHKE, H., SLIWINSKI, M. J., KUSLANSKY, G. et LIPTON, R. B., 1997. Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. In : *Neurology*. avril 1997. Vol. 48, n° 4, p. 989-997.

BUTLER, M. et SHELANSKI, M. L., 1986. Microheterogeneity of microtubule-associated tau proteins is due to differences in phosphorylation. In : *Journal of Neurochemistry*. novembre 1986. Vol. 47, n° 5, p. 1517-1522.

CAMPION, D., FLAMAN, J. M., BRICE, A., HANNEQUIN, D., DUBOIS, B., MARTIN, C., MOREAU, V., CHARBONNIER, F., DIDIERJEAN, O. et TARDIEU, S., 1995. Mutations of the presenilin I gene in families with early-onset Alzheimer's disease. In : *Human Molecular Genetics*. décembre 1995. Vol. 4, n° 12, p. 2373-2377.

CARTER, Henry Vandyke, GRAY, Henry et BOOK, Start this, 1858. *English: Medial surface of left cerebral hemisphere*. [en ligne]. before 1858. S.l. : s.n. Disponible à l'adresse : <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray727.svg>. Henry Gray (1918) *Anatomy of the Human Body* (See « Book » section below) Bartleby.com: Gray's Anatomy, Plate 727 This is a retouched picture, which means that it has been digitally altered from its original version. Modifications: vectorization (CorelDraw). The original can be viewed here: [Gray727.png](#). Modifications made by Mysid. , Bartleby

CARTER, Henry Vandyke, GRAY, Henry et LIVRE, Commencer ce, 1858. *Areas of localization on lateral surface of hemisphere. Motor area in red. Area of general sensations in blue. Auditory area in green. Visula area in yellow. The psychic portions are in lighter tints*. [en ligne]. avant 1858. S.l. : s.n. Disponible à l'adresse : <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray756.png?uselang=fr>. Henry Gray (1918) *Anatomy of the Human Body* (See « Livre » section below) Bartleby.com: Gray's Anatomy, Planche 756 , Bartleby

CATALDO, A. M., BARNETT, J. L., PIERONI, C. et NIXON, R. A., 1997. Increased neuronal endocytosis and protease delivery to early endosomes in sporadic Alzheimer's disease: neuropathologic evidence for a mechanism of increased beta-amyloidogenesis. In : *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 15 août 1997. Vol. 17, n° 16, p. 6142-6151.

CELONE, Kim A., CALHOUN, Vince D., DICKERSON, Bradford C., ATRI, Alireza, CHUA, Elizabeth F., MILLER, Saul L., DEPEAU, Kristina, RENTZ, Doreen M., SELKOE, Dennis J., BLACKER, Deborah, ALBERT, Marilyn S. et SPERLING, Reisa A., 2006. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. In : *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 4 octobre 2006. Vol. 26, n° 40, p. 10222-10231. DOI 10.1523/JNEUROSCI.2250-06.2006.

CERAMI, Chiara, DELLA ROSA, Pasquale Anthony, MAGNANI, Giuseppe, SANTANGELO, Roberto, MARCONE, Alessandra, CAPPA, Stefano F. et PERANI, Daniela, 2015. Brain metabolic maps in Mild Cognitive Impairment predict heterogeneity of progression to dementia. In : *NeuroImage. Clinical*. 2015. Vol. 7, p. 187-194. DOI 10.1016/j.nicl.2014.12.004.

CHA, Jungho, JO, Hang Joon, KIM, Hee Jin, SEO, Sang Won, KIM, Han-Soo, YOON, Uicheul, PARK, Hyunjin, NA, Duk L. et LEE, Jong-Min, 2013. Functional alteration patterns of default mode networks: comparisons of normal aging, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. In : *The European Journal of Neuroscience*. juin 2013. Vol. 37, n° 12, p. 1916-1924. DOI 10.1111/ejn.12177.

CHESSELL, I. P. et HUMPHREY, P. P. A., 1995. Nicotinic and muscarinic receptor-evoked depolarizations recorded from a novel cortical brain slice preparation. In : *Neuropharmacology*. 1 octobre 1995. Vol. 34, n° 10, p. 1289-1296. DOI 10.1016/0028-3908(95)00096-O.

CHÉTELAT, Gaël, DESGRANGES, Béatrice, DE LA SAYETTE, Vincent, VIADER, Fausto, EUSTACHE, Francis et BARON, Jean-Claude, 2002. Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. In : *Neuroreport*. 28 octobre 2002. Vol. 13, n° 15, p. 1939-1943.

CHÉTELAT, Gaël, VILLEMAGNE, Victor L., BOURGEAT, Pierrick, PIKE, Kerryn E., JONES, Gareth, AMES, David, ELLIS, Kathryn A., SZOEKE, Cassandra, MARTINS, Ralph N., O'KEEFE, Graeme J., SALVADO, Olivier, MASTERS, Colin L. et ROWE, Christopher C., 2010. Relationship between atrophy and β -amyloid deposition in Alzheimer disease. In : *Annals of Neurology*. 1 mars 2010. Vol. 67, n° 3, p. 317-324. DOI 10.1002/ana.21955.

CHÉTELAT, Gaël, VILLEMAGNE, Victor L., PIKE, Kerryn E., ELLIS, Kathryn A., BOURGEAT, Pierrick, JONES, Gareth, O'KEEFE, Graeme J., SALVADO, Olivier, SZOEKE, Cassandra, MARTINS, Ralph N., AMES, David, MASTERS, Colin L. et ROWE, Christopher C., 2011. Independent contribution of temporal β -amyloid deposition to memory decline in the pre-dementia phase of Alzheimer's disease. In : *Brain*. 1 mars 2011. Vol. 134, n° 3, p. 798-807. DOI 10.1093/brain/awq383.

CHIEN, David T., SZARDENINGS, A. Katrin, BAHRI, Shadfar, WALSH, Joseph C., MU, Fanrong, XIA, Chunfang, SHANKLE, William R., LERNER, Alan J., SU, Min-Ying, ELIZAROV, Arkadij et KOLB, Hartmuth C., 2014. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F18]-T808. In : *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2014. Vol. 38, n° 1, p. 171-184. DOI 10.3233/JAD-130098.

CHIOTIS, Konstantinos, SAINT-AUBERT, Laure, SAVITCHEVA, Irina, JELIC, Vesna, ANDERSEN, Pia, JONASSON, My, ERIKSSON, Jonas, LUBBERINK, Mark, ALMKVIST, Ove, WALL, Anders, ANTONI, Gunnar et NORDBERG, Agneta, 2016. Imaging in-vivo tau pathology in Alzheimer's disease with THK5317 PET in a multimodal paradigm. In : *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. août 2016. Vol. 43, n° 9, p. 1686-1699. DOI 10.1007/s00259-016-3363-z.

CHIOTIS, K., SAINT-AUBERT, L., RODRIGUEZ-VIEITEZ, E., LEUZY, A., ALMKVIST, O., SAVITCHEVA, I., JONASSON, M., LUBBERINK, M., WALL, A., ANTONI, G. et NORDBERG, A., 2017. Longitudinal changes of tau PET imaging in relation to hypometabolism in prodromal and Alzheimer's disease dementia. In : *Molecular Psychiatry*. 16 mai 2017. DOI 10.1038/mp.2017.108.

CHOI, Seok Rye, GOLDING, Geoff, ZHUANG, Zhiping, ZHANG, Wei, LIM, Nathaniel, HEFTI, Franz, BENEDUM, Tyler E., KILBOURN, Michael R., SKOVRONSKY, Daniel et KUNG, Hank F., 2009. Preclinical Properties of 18F-AV-45: A PET Agent for A β Plaques in the Brain. In : *Journal of Nuclear Medicine*. 1 novembre 2009. Vol. 50, n° 11, p. 1887-1894. DOI 10.2967/jnumed.109.065284.

CHOI, Seok Rye, SCHNEIDER, Julie A., BENNETT, David A., BEACH, Thomas G., BEDELL, Barry J., ZEHNTNER, Simone P., KRAUTKRAMER, Michael J., KUNG, Hank F., SKOVRONSKY, Daniel M., HEFTI, Franz et CLARK, Christopher M., 2012. Correlation of amyloid PET ligand florbetapir F 18 binding with A β aggregation and neuritic plaque deposition in postmortem brain tissue. In : *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. mars 2012. Vol. 26, n° 1, p. 8-16. DOI 10.1097/WAD.0b013e31821300bc.

CHRISTIE, Lori-Ann, SAUNDERS, Richard C., KOWALSKA, Danuta, M., MACKAY, William A., HEAD, Elizabeth, COTMAN, Carl W. et MILGRAM, Norton W., 2008. Rhinal and Dorsolateral Prefrontal Cortex Lesions Produce Selective Impairments in Object and Spatial Learning and Memory in Canines. In : *The Journal of comparative neurology*. 10 novembre 2008. Vol. 511, n° 2, p. 257-270. DOI 10.1002/cne.21821.

CHUA, Terence C., WEN, Wei, SLAVIN, Melissa J. et SACHDEV, Perminder S., 2008. Diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a review. In : *Current Opinion in Neurology*. février 2008. Vol. 21, n° 1, p. 83-92. DOI 10.1097/WCO.0b013e3282f4594b.

CHU, D. C., PENNEY, J. B. et YOUNG, A. B., 1987. Quantitative autoradiography of hippocampal GABAB and GABAA receptor changes in Alzheimer's disease. In : *Neuroscience Letters*. 4 décembre 1987. Vol. 82, n° 3, p. 246-252.

CLARK, Christopher M., PONTECORVO, Michael J., BEACH, Thomas G., BEDELL, Barry J., COLEMAN, R. Edward, DORAISWAMY, P. Murali, FLEISHER, Adam S., REIMAN, Eric M., SABBAGH, Marwan N., SADOWSKY, Carl H., SCHNEIDER, Julie A., ARORA, Anupa, CARPENTER, Alan P., FLITTER, Matthew L., JOSHI, Abhinay D., KRAUTKRAMER, Michael J., LU, Ming, MINTUN, Mark A., SKOVRONSKY, Daniel M. et AV-45-A16 STUDY GROUP, 2012. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study. In : *The Lancet. Neurology*. août 2012. Vol. 11, n° 8, p. 669-678. DOI 10.1016/S1474-4422(12)70142-4.

CLAVAGUERA, Florence, AKATSU, Hiroyasu, FRASER, Graham, CROWTHER, R. Anthony, FRANK, Stephan, HENCH, Jürgen, PROBST, Alphonse, WINKLER, David T., REICHWALD, Julia, STAUFENBIEL, Matthias, GHETTI, Bernardino, GOEDERT, Michel et TOLNAY, Markus, 2013. Brain homogenates from human tauopathies induce tau inclusions in mouse brain. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 4 juin 2013. Vol. 110, n° 23, p. 9535-9540. DOI 10.1073/pnas.1301175110.

CLAVAGUERA, Florence, BOLMONT, Tristan, CROWTHER, R. Anthony, ABRAMOWSKI, Dorothee, FRANK, Stephan, PROBST, Alphonse, FRASER, Graham, STALDER, Anna K., BEIBEL, Martin, STAUFENBIEL, Matthias, JUCKER, Mathias, GOEDERT, Michel et TOLNAY, Markus, 2009. Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. In : *Nature Cell Biology*. juillet 2009. Vol. 11, n° 7, p. 909-913. DOI 10.1038/ncb1901.

CLERX, Lies, VISSER, Pieter Jelle, VERHEY, Frans et AALTEN, Pauline, 2012. New MRI markers for Alzheimer's disease: a meta-analysis of diffusion tensor imaging and a comparison with medial temporal lobe measurements. In : *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2012. Vol. 29, n° 2, p. 405-429. DOI 10.3233/JAD-2011-110797.

COLLE M-A, null, HAUW J-J, null, CRESPEAU, F., UCHIHARA, T., AKIYAMA, H., CHECLER, F., PAGEAT, P. et DUYKAERTS, C., 2000. Vascular and parenchymal Abeta deposition in the aging dog: correlation with behavior. In : *Neurobiology of Aging*. octobre 2000. Vol. 21, n° 5, p. 695-704.

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. In : *Science (New York, N.Y.)*. 13 août 1993. Vol. 261, n° 5123, p. 921-923.

CORK, L. C., POWERS, R. E., SELKOE, D. J., DAVIES, P., GEYER, J. J. et PRICE, D. L., 1988. Neurofibrillary tangles and senile plaques in aged bears. In : *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. novembre 1988. Vol. 47, n° 6, p. 629-641.

COTMAN, Carl W. et HEAD, Elizabeth, 2008. The canine (dog) model of human aging and disease: dietary, environmental and immunotherapy approaches. In : *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. décembre 2008. Vol. 15, n° 4, p. 685-707.

CRIMINS, Johanna L., POOLER, Amy, POLYDORO, Manuela, LUEBKE, Jennifer I. et SPIRES-JONES, Tara L., 2013. The intersection of amyloid β and tau in glutamatergic synaptic dysfunction and collapse in

Alzheimer's disease. In : *Ageing Research Reviews*. juin 2013. Vol. 12, n° 3, p. 757-763. DOI 10.1016/j.arr.2013.03.002.

CROOK, Thomas, BARTUS, Raymond T., FERRIS, Steven H., WHITEHOUSE, Peter, COHEN, Gene D. et GERSHON, Samuel, 1986. Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change — report of a national institute of mental health work group. In : *Developmental Neuropsychology*. 1 janvier 1986. Vol. 2, n° 4, p. 261-276. DOI 10.1080/87565648609540348.

CROSS, A. J., CROW, T. J., FERRIER, I. N., JOHNSON, J. A., BLOOM, S. R. et CORSELLIS, J. a. N., 1984. Serotonin Receptor Changes in Dementia of the Alzheimer Type. In : *Journal of Neurochemistry*. 1 décembre 1984. Vol. 43, n° 6, p. 1574-1581. DOI 10.1111/j.1471-4159.1984.tb06081.x.

CRUTS, M., BACKHOVENS, H., WANG, S. Y., VAN GASSEN, G., THEUNS, J., DE JONGHE, C. D., WEHNERT, A., DE VOECHT, J., DE WINTER, G. et CRAS, P., 1995. Molecular genetic analysis of familial early-onset Alzheimer's disease linked to chromosome 14q24.3. In : *Human Molecular Genetics*. décembre 1995. Vol. 4, n° 12, p. 2363-2371.

CUMMINGS, B. J., SATOU, T., HEAD, E., MILGRAM, N. W., COLE, G. M., SAVAGE, M. J., PODLISNY, M. B., SELKOE, D. J., SIMAN, R., GREENBERG, B. D. et COTMAN, C. W., 1996. Diffuse plaques contain C-terminal A beta 42 and not A beta 40: evidence from cats and dogs. In : *Neurobiology of Aging*. août 1996. Vol. 17, n° 4, p. 653-659.

CUMMINGS, Brian J., HEAD, Elizabeth, AFAGH, Arman J., MILGRAM, Norton W. et COTMAN, Carl W., 1996. β -amyloid accumulation correlates with cognitive dysfunction in the aged canine. In : *Neurobiology of learning and memory*. 1996. Vol. 66, n° 1, p. 11–23.

CUMMINGS, Brian J., SU, Joseph H., COTMAN, Carl W., WHITE, Russell et RUSSELL, Michael J., 1993. β -Amyloid accumulation in aged canine brain: A model of early plaque formation in Alzheimer's disease. In : *Neurobiology of Aging*. novembre 1993. Vol. 14, n° 6, p. 547-560. DOI 10.1016/0197-4580(93)90038-D.

CZASCH, S., PAUL, S. et BAUMGÄRTNER, W., 2006. A comparison of immunohistochemical and silver staining methods for the detection of diffuse plaques in the aged canine brain. In : *Neurobiology of Aging*. février 2006. Vol. 27, n° 2, p. 293-305. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2005.02.017.

D'ANDREA, M. R., NAGELE, R. G., WANG, H. Y., PETERSON, P. A. et LEE, D. H., 2001. Evidence that neurones accumulating amyloid can undergo lysis to form amyloid plaques in Alzheimer's disease. In : *Histopathology*. février 2001. Vol. 38, n° 2, p. 120-134.

DANYSZ, Wojciech, PARSONS, Chris G., MÖBIUS, Hans-Jörg, STÖFFLER, Albrecht et QUACK, Günter, 2000. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease— a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. In : *Neurotoxicity research*. 2000. Vol. 2, n° 2, p. 85–97.

DEANE, Rashid, WU, Zhenhua, SAGARE, Abhay, DAVIS, Judianne, DU YAN, Shi, HAMM, Katie, XU, Feng, PARISI, Margaret, LARUE, Barbra, HU, Hong Wei, SPIJKERS, Patricia, GUO, Huang, SONG, Xiaomei, LENTING, Peter J., VAN NOSTRAND, William E. et ZLOKOVIC, Berislav V., 2004. LRP/amyloid beta-peptide interaction mediates differential brain efflux of Abeta isoforms. In : *Neuron*. 5 août 2004. Vol. 43, n° 3, p. 333-344. DOI 10.1016/j.neuron.2004.07.017.

DE CALIGNON, Alix, POLYDORO, Manuela, SUÁREZ-CALVET, Marc, WILLIAM, Christopher, ADAMOWICZ, David H., KOPEIKINA, Kathy J., PITSTICK, Rose, SAHARA, Naruhiko, ASHE, Karen H.,

CARLSON, George A., SPIRES-JONES, Tara L. et HYMAN, Bradley T., 2012. Propagation of tau pathology in a model of early Alzheimer's disease. In : *Neuron*. 23 février 2012. Vol. 73, n° 4, p. 685-697. DOI 10.1016/j.neuron.2011.11.033.

DE JONG, Daniëlle, JANSEN, René W. M. M., KREMER, Berry P. H. et VERBEEK, Marcel M., 2006. Cerebrospinal fluid amyloid beta42/phosphorylated tau ratio discriminates between Alzheimer's disease and vascular dementia. In : *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. juillet 2006. Vol. 61, n° 7, p. 755-758.

DEKOSKY, S. T. et SCHEFF, S. W., 1990. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. In : *Annals of Neurology*. mai 1990. Vol. 27, n° 5, p. 457-464. DOI 10.1002/ana.410270502.

DELAÈRE, P., DUYCKAERTS, C., MASTERS, C., BEYREUTHER, K., PIETTE, F. et HAUW, J.-J., 1990. Large amounts of neocortical β A4 deposits without neuritic plaques nor tangles in a psychometrically assessed, non-demented person. In : *Neuroscience Letters*. 14 août 1990. Vol. 116, n° 1, p. 87-93. DOI 10.1016/0304-3940(90)90391-L.

DELBEUCK, X., VAN DER LINDEN, M. et COLLETTE, F., 2003. Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? In : *Neuropsychology Review*. juin 2003. Vol. 13, n° 2, p. 79-92.

DE LEON, M. J., CONVIT, A., WOLF, O. T., TARSHISH, C. Y., DESANTI, S., RUSINEK, H., TSUI, W., KANDIL, E., SCHERER, A. J., ROCHE, A., IMOSI, A., THORN, E., BOBINSKI, M., CARAOS, C., LESBRE, P., SCHLYER, D., POIRIER, J., REISBERG, B. et FOWLER, J., 2001. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 11 septembre 2001. Vol. 98, n° 19, p. 10966-10971. DOI 10.1073/pnas.191044198.

DEROUESNÉ, C., POITRENEAU, J. et HUGONOT, L., 1999. Le Mini-Mental State Examination (MM SE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. In : . 1999.

DE SANTI, S., DE LEON, M. J., RUSINEK, H., CONVIT, A., TARSHISH, C. Y., ROCHE, A., TSUI, W. H., KANDIL, E., BOPANA, M., DAISLEY, K., WANG, G. J., SCHLYER, D. et FOWLER, J., 2001. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. In : *Neurobiology of Aging*. août 2001. Vol. 22, n° 4, p. 529-539.

DE STROOPER, B., SAFTIG, P., CRAESSAERTS, K., VANDERSTICHELE, H., GUHDE, G., ANNAERT, W., VON FIGURA, K. et VAN LEUVEN, F., 1998. Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. In : *Nature*. 22 janvier 1998. Vol. 391, n° 6665, p. 387-390. DOI 10.1038/34910.

DEWEY, Curtis W. et DA COSTA, Ronaldo C. (éd.), 2016. *Practical guide to canine and feline neurology*. 3. ed. Ames, Iowa : Wiley. ISBN 978-1-119-94611-3.

DGOS, 2015. La maladie d'Alzheimer. In : *Ministère des Affaires sociales et de la Santé* [en ligne]. 15 décembre 2015. [Consulté le 29 mars 2017]. Disponible à l'adresse : <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-maladie-d-alzheimer>.

DICKERSON, B. C., SALAT, D. H., GREVE, D. N., CHUA, E. F., RAND-GIOVANNETTI, E., RENTZ, D. M., BERTRAM, L., MULLIN, K., TANZI, R. E., BLACKER, D., ALBERT, M. S. et SPERLING, R. A., 2005. Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. In : *Neurology*. 9 août 2005. Vol. 65, n° 3, p. 404-411. DOI 10.1212/01.wnl.0000171450.97464.49.

DICKERSON, Bradford C., BAKKOUR, Akram, SALAT, David H., FECZKO, Eric, PACHECO, Jenni, GREVE, Douglas N., GRODSTEIN, Fran, WRIGHT, Christopher I., BLACKER, Deborah, ROSAS, H. Diana, SPERLING, Reisa A., ATRI, Alireza, GROWDON, John H., HYMAN, Bradley T., MORRIS, John C., FISCHL, Bruce et BUCKNER, Randy L., 2009. The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. In : *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*. mars 2009. Vol. 19, n° 3, p. 497-510. DOI 10.1093/cercor/bhn113.

DICKERSON, Bradford C., BRICKHOUSE, Michael, MCGINNIS, Scott et WOLK, David A., 2017. Alzheimer's disease: The influence of age on clinical heterogeneity through the human brain connectome. In : *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*. 2017. Vol. 6, p. 122-135. DOI 10.1016/j.dadm.2016.12.007.

DINIZ, Breno S. O., PINTO JÚNIOR, Jony A. et FORLENZA, Orestes Vicente, 2008. Do CSF total tau, phosphorylated tau, and beta-amyloid 42 help to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis of the literature. In : *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2008. Vol. 9, n° 3, p. 172-182. DOI 10.1080/15622970701535502.

DOUBLE, K. L., HALLIDAY, G. M., KRILL, J. J., HARASTY, J. A., CULLEN, K., BROOKS, W. S., CREASEY, H. et BROE, G. A., 1996. Topography of brain atrophy during normal aging and alzheimer's disease. In : *Neurobiology of Aging*. 1 juillet 1996. Vol. 17, n° 4, p. 513-521. DOI 10.1016/0197-4580(96)00005-X.

DRISCOLL, Ira, TRONCOSO, Juan C., RUDOW, Gay, SOJKOVA, Jitka, PLETNIKOVA, Olga, ZHOU, Yun, KRAUT, Michael A., FERRUCCI, Luigi, MATHIS, Chester A., KLUNK, William E., O'BRIEN, Richard J., DAVATZIKOS, Christos, WONG, Dean F. et RESNICK, Susan M., 2012. Correspondence between in vivo (11)C-PiB-PET amyloid imaging and postmortem, region-matched assessment of plaques. In : *Acta Neuropathologica*. décembre 2012. Vol. 124, n° 6, p. 823-831. DOI 10.1007/s00401-012-1025-1.

DRZEZGA, Alexander, LAUTENSCHLAGER, Nicola, SIEBNER, Hartwig, RIEMENSCHNEIDER, Matthias, WILLOCH, Frode, MINOSHIMA, Satoshi, SCHWAIGER, Markus et KURZ, Alexander, 2003. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. In : *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. août 2003. Vol. 30, n° 8, p. 1104-1113. DOI 10.1007/s00259-003-1194-1.

DUBOIS, B., 2009. Actualités de la maladie d'Alzheimer. In : *Annales Pharmaceutiques Françaises*. mars 2009. Vol. 67, n° 2, p. 116-126. DOI 10.1016/j.pharma.2008.11.004.

DUBOIS, Bruno, FELDMAN, Howard H., JACOVA, Claudia, CUMMINGS, Jeffrey L., DEKOSKY, Steven T., BARBERGER-GATEAU, Pascale, DELACOURTE, André, FRISONI, Giovanni, FOX, Nick C., GALASKO, Douglas et OTHERS, 2010. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. In : *The Lancet Neurology*. 2010. Vol. 9, n° 11, p. 1118-1127.

DUBOIS, Bruno, FELDMAN, Howard H., JACOVA, Claudia, DEKOSKY, Steven T., BARBERGER-GATEAU, Pascale, CUMMINGS, Jeffrey, DELACOURTE, André, GALASKO, Douglas, GAUTHIER, Serge, JICHA, Gregory et OTHERS, 2007. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. In : *The Lancet Neurology*. 2007. Vol. 6, n° 8, p. 734-746.

DUYCKAERTS, C., COLLE, M. A., DELATOURE, B. et HAUW, J. J., 1999. Maladie d'Alzheimer: les lésions et leur progression. In : *Rev Neurol (Paris)*. 1999. Vol. 155, n° 4S, p. 17-27.

- DUYCKAERTS, Charles, PERRUCHINI, Claire, LÉBOUVIER, Thibaud et POTIER, Marie-Claude, 2008. Les lésions de la maladie d'Alzheimer. Perspectives thérapeutiques ? In : *Académie nationale de médecine*. Bull. Acad. Natle Méd., 2008, 192, no 2. 2 décembre 2008. p. 303-321.
- DUYCKAERTS, C., PANCHAL, M., DELATOUR, B. et POTIER, M. -C., 2009. Neuropathologie morphologique et moléculaire de la maladie d'Alzheimer. In : *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 1 mars 2009. Vol. 67, n° 2, p. 127-135. DOI 10.1016/j.pharma.2009.01.001.
- ECKMAN, E. A. et ECKMAN, C. B., 2005. Abeta-degrading enzymes: modulators of Alzheimer's disease pathogenesis and targets for therapeutic intervention. In : *Biochemical Society Transactions*. novembre 2005. Vol. 33, n° Pt 5, p. 1101-1105. DOI 10.1042/BST20051101.
- ECKMAN, E. A., REED, D. K. et ECKMAN, C. B., 2001. Degradation of the Alzheimer's amyloid beta peptide by endothelin-converting enzyme. In : *The Journal of Biological Chemistry*. 6 juillet 2001. Vol. 276, n° 27, p. 24540-24548. DOI 10.1074/jbc.M007579200.
- EDBAUER, Dieter, WINKLER, Edith, REGULA, Joerg T., PESOLD, Brigitte, STEINER, Harald et HAASS, Christian, 2003. Reconstitution of gamma-secretase activity. In : *Nature Cell Biology*. mai 2003. Vol. 5, n° 5, p. 486-488. DOI 10.1038/ncb960.
- ELIAS, M. F., BEISER, A., WOLF, P. A., AU, R., WHITE, R. F. et D'AGOSTINO, R. B., 2000. The preclinical phase of alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. In : *Archives of Neurology*. juin 2000. Vol. 57, n° 6, p. 808-813.
- ELLIS, R. J., OLICHNEY, J. M., THAL, L. J., MIRRA, S. S., MORRIS, J. C., BEEKLY, D. et HEYMAN, A., 1996. Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, Part XV. In : *Neurology*. juin 1996. Vol. 46, n° 6, p. 1592-1596.
- EROL, Rosie, DAWN, Brooker et PEEL, Elizabeth, 2015. Women and Dementia : A global research review. In : *Alzheimer's Disease International (ADI)* [en ligne]. juin 2015. [Consulté le 23 juin 2017]. Disponible à l'adresse : <https://www.alz.co.uk/sites/default/files/pdfs/Women-and-Dementia.pdf>.
- ESCHWEILER, Gerhard W., LEYHE, Thomas, KLÖPPEL, Stefan et HÜLL, Michael, 2010. New developments in the diagnosis of dementia. In : *Deutsches Arzteblatt International*. octobre 2010. Vol. 107, n° 39, p. 677-683. DOI 10.3238/arztebl.2010.0677.
- ESCOUROLLE, F., HAUW, J. J. et DU YCKAERTS, C., 2009. Neuropathologie du vieillissement cérébral, NEUROPATHOLOGY AND NORMAL AGING. In : *Gérontologie et société*. 1 avril 2009. Vol. 24 / n° 97, n° 2, p. 19-31.
- EVERITT, B. J. et ROBBINS, T. W., 1997. Central cholinergic systems and cognition. In : *Annual Review of Psychology*. 1997. Vol. 48, p. 649-684. DOI 10.1146/annurev.psych.48.1.649.
- FAGAN, Anne M., ROE, Catherine M., XIONG, Chengjie, MINTUN, Mark A., MORRIS, John C. et HOLTZMAN, David M., 2007. Cerebrospinal Fluid tau/ β -Amyloid42 Ratio as a Prediction of Cognitive Decline in Nondemented Older Adults. In : *Archives of Neurology*. 1 mars 2007. Vol. 64, n° 3, p. 343-349. DOI 10.1001/archneur.64.3.noc60123.
- FEI, Ma, JIANGHUA, Wang, RUJUAN, Miao, WEI, Zhao et QIAN, Wang, 2011. The relationship of plasma A β levels to dementia in aging individuals with mild cognitive impairment. In : *Journal of the Neurological Sciences*. 15 juin 2011. Vol. 305, n° 1-2, p. 92-96. DOI 10.1016/j.jns.2011.03.005.

FEIN, Jeffrey A., SOKOLOW, Sophie, MILLER, Carol A., VINTERS, Harry V., YANG, Fusheng, COLE, Gregory M. et GYLYS, Karen Hoppens, 2008. Co-localization of amyloid beta and tau pathology in Alzheimer's disease synaptosomes. In : *The American Journal of Pathology*. juin 2008. Vol. 172, n° 6, p. 1683-1692. DOI 10.2353/ajpath.2008.070829.

FELLGIEBEL, Andreas, SCHEURICH, Armin, BARTENSTEIN, Peter et MÜLLER, Matthias J., 2007. FDG-PET and CSF phospho-tau for prediction of cognitive decline in mild cognitive impairment. In : *Psychiatry Research*. 15 juillet 2007. Vol. 155, n° 2, p. 167-171. DOI 10.1016/j.psychres.2006.12.002.

FERNÁNDEZ-VIZARRA, P., FERNÁNDEZ, A. P., CASTRO-BLANCO, S., SERRANO, J., BENTURA, M. L., MARTÍNEZ-MURILLO, R., MARTÍNEZ, A. et RODRIGO, J., 2004. Intra- and extracellular Abeta and PHF in clinically evaluated cases of Alzheimer's disease. In : *Histology and Histopathology*. 2004. Vol. 19, n° 3, p. 823-844. DOI 10.14670/HH-19.823.

FERREIRA, Daniel, VERHAGEN, Chloë, HERNÁNDEZ-CABRERA, Juan Andrés, CAVALLIN, Lena, GUO, Chun-Jie, EKMAN, Urban, MUEHLBOECK, J.-Sebastian, SIMMONS, Andrew, BARROSO, José, WAHLUND, Lars-Olof et WESTMAN, Eric, 2017. Distinct subtypes of Alzheimer's disease based on patterns of brain atrophy: longitudinal trajectories and clinical applications. In : *Scientific Reports*. 18 avril 2017. Vol. 7, p. 46263. DOI 10.1038/srep46263.

FLEISHER, A. S., SUN, S., TAYLOR, C., WARD, C. P., GAMST, A. C., PETERSEN, R. C., JACK, C. R., AISEN, P. S. et THAL, L. J., 2008. Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment. In : *Neurology*. 15 janvier 2008. Vol. 70, n° 3, p. 191-199. DOI 10.1212/01.wnl.0000287091.57376.65.

FLOOD, Fiona, MURPHY, Suzanne, COWBURN, Richard F., LANNFELT, Lars, WALKER, Brian et JOHNSTON, Janet A., 2005. Proteasome-mediated effects on amyloid precursor protein processing at the gamma-secretase site. In : *The Biochemical Journal*. 15 janvier 2005. Vol. 385, n° Pt 2, p. 545-550. DOI 10.1042/BJ20041145.

FORMAN, Mark S., TROJANOWSKI, John Q. et LEE, Virginia M.-Y., 2004. Neurodegenerative diseases: a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. In : *Nature Medicine*. octobre 2004. Vol. 10, n° 10, p. 1055-1063. DOI 10.1038/nm1113.

FORSBERG, Anton, ENGLER, Henry, ALMKVIST, Ove, BLOMQUIST, Gunnar, HAGMAN, Göran, WALL, Anders, RINGHEIM, Anna, LÅNGSTRÖM, Bengt et NORDBERG, Agneta, 2008. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. In : *Neurobiology of Aging*. octobre 2008. Vol. 29, n° 10, p. 1456-1465. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.029.

FÖRSTER, Stefan, GRIMMER, Timo, MIEDERER, Isabelle, HENRIKSEN, Gjermund, YOUSEFI, Behrooz Hooshyar, GRANER, Philipp, WESTER, Hans-Jürgen, FÖRSTL, Hans, KURZ, Alexander, DICKERSON, Bradford C., BARTENSTEIN, Peter et DRZEZGA, Alexander, 2012. Regional expansion of hypometabolism in Alzheimer's disease follows amyloid deposition with temporal delay. In : *Biological Psychiatry*. 1 mai 2012. Vol. 71, n° 9, p. 792-797. DOI 10.1016/j.biopsych.2011.04.023.

FÖRSTER, Stefan, YOUSEFI, Behrooz H., WESTER, Hans-Jürgen, KLUPP, Elisabeth, ROMINGER, Axel, FÖRSTL, Hans, KURZ, Alexander, GRIMMER, Timo et DRZEZGA, Alexander, 2012. Quantitative longitudinal interrelationships between brain metabolism and amyloid deposition during a 2-year follow-up in patients with early Alzheimer's disease. In : *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. décembre 2012. Vol. 39, n° 12, p. 1927-1936. DOI 10.1007/s00259-012-2230-9.

FÖRSTL, H. et KURZ, A., 1999. Clinical features of Alzheimer's disease. In : *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 1999. Vol. 249, n° 6, p. 288-290.

- FÖRSTL, H., LEVY, R., BURNS, A., LUTHER, P. et CAIRNS, N., 1994. Disproportionate loss of noradrenergic and cholinergic neurons as cause of depression in Alzheimer's disease--a hypothesis. In : *Pharmacopsychiatry*. janvier 1994. Vol. 27, n° 1, p. 11-15. DOI 10.1055/s-2007-1014267.
- FRANCIS, Paul T., 2003. Glutamatergic systems in Alzheimer's disease. In : *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1 septembre 2003. Vol. 18, n° S1, p. S15-S21. DOI 10.1002/gps.934.
- FRANK, Diane, 2003. Cognitive dysfunction in dogs. In : *PRAKTISCHE TIERARZT*. 2003. Vol. 84, n° 3, p. 184-191.
- FRAUTSCHY, S. A., YANG, F., IRRIZARRY, M., HYMAN, B., SAIDO, T. C., HSIAO, K. et COLE, G. M., 1998. Microglial response to amyloid plaques in APPsw transgenic mice. In : *The American Journal of Pathology*. janvier 1998. Vol. 152, n° 1, p. 307-317.
- FRISONI, Giovanni B., FOX, Nick C., JACK, Clifford R., SCHELTENS, Philip et THOMPSON, Paul M., 2010. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. In : *Nature reviews. Neurology*. février 2010. Vol. 6, n° 2, p. 67-77. DOI 10.1038/nrneurol.2009.215.
- FUKUMOTO, Hiroaki, CHEUNG, Bonnie S., HYMAN, Bradley T. et IRRIZARRY, Michael C., 2002. Beta-secretase protein and activity are increased in the neocortex in Alzheimer disease. In : *Archives of Neurology*. septembre 2002. Vol. 59, n° 9, p. 1381-1389.
- GANNON, Mary, CHE, Pulin, CHEN, Yunjia, JIAO, Kai, ROBERSON, Erik D. et WANG, Qin, 2015. Noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease. In : *Frontiers in Neuroscience* [en ligne]. 17 juin 2015. Vol. 9. DOI 10.3389/fnins.2015.00220. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4469831/>.
- GOATE, A., CHARTIER-HARLIN, M. C., MULLAN, M., BROWN, J., CRAWFORD, F., FIDANI, L., GIUFFRÀ, L., HAYNES, A., IRVING, N. et JAMES, L., 1991. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. In : *Nature*. 21 février 1991. Vol. 349, n° 6311, p. 704-706. DOI 10.1038/349704a0.
- GOEDERT, M, SPILLANTINI, M G, POTIER, M C, ULRICH, J et CROWTHER, R A, 1989. Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain. In : *The EMBO Journal*. février 1989. Vol. 8, n° 2, p. 393-399.
- GOLABEK, A. A., SOTO, C., VOGEL, T. et WISNIEWSKI, T., 1996. The interaction between apolipoprotein E and Alzheimer's amyloid beta-peptide is dependent on beta-peptide conformation. In : *The Journal of Biological Chemistry*. 3 mai 1996. Vol. 271, n° 18, p. 10602-10606.
- GOLDGABER, D., LERMAN, M. I., MCBRIDE, O. W., SAFFIOTTI, U. et GAJDUSEK, D. C., 1987. Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. In : *Science (New York, N.Y.)*. 20 février 1987. Vol. 235, n° 4791, p. 877-880.
- GÓMEZ-ISLA, T., HOLLISTER, R., WEST, H., MUI, S., GROWDON, J. H., PETERSEN, R. C., PARISI, J. E. et HYMAN, B. T., 1997. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. In : *Annals of Neurology*. janvier 1997. Vol. 41, n° 1, p. 17-24. DOI 10.1002/ana.410410106.
- GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, Ángela, ROSADO, Belén, PESINI, Pedro, SUÁREZ, María-Luisa, SANTAMARINA, Germán, GARCÍA-BELENQUER, Sylvia, VILLEGAS, Ainara, MONLEÓN, Inmaculada et SARASA, Manuel, 2011. Plasma β -amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's

disease. In : *Experimental Gerontology*. juillet 2011. Vol. 46, n° 7, p. 590-596. DOI 10.1016/j.exger.2011.02.013.

GONZÁLEZ-SORIANO, J., MARÍN GARCÍA, P., CONTRERAS-RODRÍGUEZ, J., MARTÍNEZ-SAINZ, P. et RODRÍGUEZ-VEIGA, E., 2001. Age-related changes in the ventricular system of the dog brain. In : *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*. 1 mai 2001. Vol. 183, n° 3, p. 283-291. DOI 10.1016/S0940-9602(01)80236-3.

GORDON, Brian A., FRIEDRICHSEN, Karl, BRIER, Matthew, BLAZEY, Tyler, SU, Yi, CHRISTENSEN, Jon, ALDEA, Patricia, MCCONATHY, Jonathan, HOLTZMAN, David M., CAIRNS, Nigel J., MORRIS, John C., FAGAN, Anne M., ANCES, Beau M. et BENZINGER, Tammie L. S., 2016. The relationship between cerebrospinal fluid markers of Alzheimer pathology and positron emission tomography tau imaging. In : *Brain*. 1 août 2016. Vol. 139, n° 8, p. 2249-2260. DOI 10.1093/brain/aww139.

GÖTZ, J., CHEN, F., VAN DORPE, J. et NITSCH, R. M., 2001. Formation of neurofibrillary tangles in P301 tau transgenic mice induced by Aβ₄₂ fibrils. In : *Science (New York, N.Y.)*. 24 août 2001. Vol. 293, n° 5534, p. 1491-1495. DOI 10.1126/science.1062097.

GOURAS, G. K., TSAI, J., NASLUND, J., VINCENT, B., EDGAR, M., CHECLER, F., GREENFIELD, J. P., HAROUTUNIAN, V., BUXBAUM, J. D., XU, H., GREENGARD, P. et RELKIN, N. R., 2000. Intraneuronal Aβ₄₂ accumulation in human brain. In : *The American Journal of Pathology*. janvier 2000. Vol. 156, n° 1, p. 15-20.

GRAVINA, S. A., HO, L., ECKMAN, C. B., LONG, K. E., OTVOS, L., YOUNKIN, L. H., SUZUKI, N. et YOUNKIN, S. G., 1995. Amyloid beta protein (Aβ) in Alzheimer's disease brain. Biochemical and immunocytochemical analysis with antibodies specific for forms ending at Aβ₄₀ or Aβ₄₂(43). In : *The Journal of Biological Chemistry*. 31 mars 1995. Vol. 270, n° 13, p. 7013-7016.

GREENAMYRE, J. T., PENNEY, J. B., D'AMATO, C. J. et YOUNG, A. B., 1987. Dementia of the Alzheimer's type: changes in hippocampal L-[³H]glutamate binding. In : *Journal of Neurochemistry*. février 1987. Vol. 48, n° 2, p. 543-551.

GREICIUS, Michael D., SRIVASTAVA, Gaurav, REISS, Allan L. et MENON, Vinod, 2004. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 30 mars 2004. Vol. 101, n° 13, p. 4637-4642. DOI 10.1073/pnas.0308627101.

GRIMMER, Timo, WUTZ, Carolin, ALEXOPOULOS, Panagiotis, DRZEZGA, Alexander, FÖRSTER, Stefan, FÖRSTL, Hans, GOLDHARDT, Oliver, ORTNER, Marion, SORG, Christian et KURZ, Alexander, 2016. Visual Versus Fully Automated Analyses of ¹⁸F-FDG and Amyloid PET for Prediction of Dementia Due to Alzheimer Disease in Mild Cognitive Impairment. In : *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. février 2016. Vol. 57, n° 2, p. 204-207. DOI 10.2967/jnumed.115.163717.

GRUNDKE-IQBAL, I., IQBAL, K., GEORGE, L., TUNG, Y. C., KIM, K. S. et WISNIEWSKI, H. M., 1989. Amyloid protein and neurofibrillary tangles coexist in the same neuron in Alzheimer disease. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. avril 1989. Vol. 86, n° 8, p. 2853-2857.

GUAN, Zhi-Zhong, ZHANG, Xiao, RAVID, Rivka et NORDBERG, Agneta, 2000. Decreased Protein Levels of Nicotinic Receptor Subunits in the Hippocampus and Temporal Cortex of Patients with Alzheimer's Disease. In : *Journal of Neurochemistry*. 1 janvier 2000. Vol. 74, n° 1, p. 237-243. DOI 10.1046/j.1471-4159.2000.0740237.x.

GULYÁS, Balázs, BROCKSCHNIEDER, Damian, NAG, Sangram, PAVLOVA, Elena, KÁSA, Péter, BELICZAI, Zsuzsa, LÉGRÁDI, Adám, GULYA, Károly, THIELE, Andrea, DYRKS, Thomas et HALLDIN, Christer, 2010. The norepinephrine transporter (NET) radioligand (S,S)-[18F]FMENR-D2 shows significant decreases in NET density in the human brain in Alzheimer's disease: a post-mortem autoradiographic study. In : *Neurochemistry International*. juin 2010. Vol. 56, n° 6-7, p. 789-798. DOI 10.1016/j.neuint.2010.03.001.

GUO, Jian-Ping, ARAI, Tetsuaki, MIKLOSSY, Judit et MCGEER, Patrick L., 2006. Abeta and tau form soluble complexes that may promote self aggregation of both into the insoluble forms observed in Alzheimer's disease. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 7 février 2006. Vol. 103, n° 6, p. 1953-1958. DOI 10.1073/pnas.0509386103.

GYURE, K. A., DURHAM, R., STEWART, W. F., SMIALEK, J. E. et TRONCOSO, J. C., 2001. Intraneuronal abeta-amyloid precedes development of amyloid plaques in Down syndrome. In : *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. avril 2001. Vol. 125, n° 4, p. 489-492. DOI 10.1043/0003-9985(2001)125<0489:IAAPDO>2.0.CO;2.

HAASS, Christian et SELKOE, Dennis J., 2007. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. In : *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. février 2007. Vol. 8, n° 2, p. 101-112. DOI 10.1038/nrm2101.

HAGMANN, Patric, CAMMOUN, Leila, GIGANDET, Xavier, MEULI, Reto, HONEY, Christopher J., WEDEEN, Van J. et SPORNS, Olaf, 2008. Mapping the Structural Core of Human Cerebral Cortex. In : *PLOS Biology*. juil 2008. Vol. 6, n° 7, p. e159. DOI 10.1371/journal.pbio.0060159.

HÄMÄLÄINEN, Anne, PIHLAJAMÄKI, Maija, TANILA, Heikki, HÄNNINEN, Tuomo, NISKANEN, Eini, TERVO, Susanna, KARJALAINEN, Pasi A., VANNINEN, Ritva L. et SOININEN, Hilikka, 2007. Increased fMRI responses during encoding in mild cognitive impairment. In : *Neurobiology of Aging*. décembre 2007. Vol. 28, n° 12, p. 1889-1903. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2006.08.008.

HÄMÄLÄINEN, Anne, TERVO, Susanna, GRAU-OLIVARES, Marta, NISKANEN, Eini, PENNANEN, Corina, HUUSKONEN, Jari, KIVIPELTO, Miia, HÄNNINEN, Tuomo, TAPIOLA, Mia, VANHANEN, Matti, HALLIKAINEN, Merja, HELKALA, Eeva-Liisa, NISSINEN, Aulikki, VANNINEN, Ritva et SOININEN, Hilikka, 2007. Voxel-based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment. In : *NeuroImage*. 1 octobre 2007. Vol. 37, n° 4, p. 1122-1131. DOI 10.1016/j.neuroimage.2007.06.016.

HAMPEL, Harald, BÜRGER, Katharina, TEIPEL, Stefan J., BOKDE, Arun L. W., ZETTERBERG, Henrik et BLENNOW, Kaj, 2008. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. In : *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 1 janvier 2008. Vol. 4, n° 1, p. 38-48. DOI 10.1016/j.jalz.2007.08.006.

HANSEEUW, Bernard, DRICOT, Laurence, LHOMMEL, Renaud, QUENON, Lisa et IVANOIU, Adrian, 2016. Patients with Amyloid-Negative Mild Cognitive Impairment have Cortical Hypometabolism but the Hippocampus is Preserved. In : *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 23 mai 2016. Vol. 53, n° 2, p. 651-660. DOI 10.3233/JAD-160204.

HANSSON, Oskar, ZETTERBERG, Henrik, BUCHHAVE, Peder, LONDOS, Elisabet, BLENNOW, Kaj et MINTHON, Lennart, 2006. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. In : *The Lancet. Neurology*. mars 2006. Vol. 5, n° 3, p. 228-234. DOI 10.1016/S1474-4422(06)70355-6.

HARADA, Ryuichi, OKAMURA, Nobuyuki, FURUMOTO, Shozo, FURUKAWA, Katsutoshi, ISHIKI, Aiko, TOMITA, Naoki, TAGO, Tetsuro, HIRAOKA, Kotaro, WATANUKI, Shoichi, SHIDAHARA, Miho, MIYAKE,

Masayasu, ISHIKAWA, Yoichi, MATSUDA, Rin, INAMI, Akie, YOSHIKAWA, Takeo, FUNAKI, Yoshihito, IWATA, Ren, TASHIRO, Manabu, YANAI, Kazuhiko, ARAI, Hiroyuki et KUDO, Yukitsuka, 2016. 18F-THK5351: A Novel PET Radiotracer for Imaging Neurofibrillary Pathology in Alzheimer Disease. In : *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. février 2016. Vol. 57, n° 2, p. 208-214. DOI 10.2967/jnumed.115.164848.

HARDY, J. A. et HIGGINS, G. A., 1992. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. In : *Science (New York, N.Y.)*. 10 avril 1992. Vol. 256, n° 5054, p. 184-185.

HARRIS, Faith M., BRECHT, Walter J., XU, Qin, TESSEUR, Ina, KEKONIUS, Lisa, WYSS-CORAY, Tony, FISH, Jo Dee, MASLIAH, Eliezer, HOPKINS, Paul C., SCEARCE-LEVIE, Kimberly, WEISGRABER, Karl H., MUCKE, Lennart, MAHLEY, Robert W. et HUANG, Yadong, 2003. Carboxyl-terminal-truncated apolipoprotein E4 causes Alzheimer's disease-like neurodegeneration and behavioral deficits in transgenic mice. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 16 septembre 2003. Vol. 100, n° 19, p. 10966-10971. DOI 10.1073/pnas.1434398100.

HARRIS, M. E., CARNEY, J. M., COLE, P. S., HENSLEY, K., HOWARD, B. J., MARTIN, L., BUMMER, P., WANG, Y., PEDIGO, N. W. et BUTTERFIELD, D. A., 1995. beta-Amyloid peptide-derived, oxygen-dependent free radicals inhibit glutamate uptake in cultured astrocytes: implications for Alzheimer's disease. In : *Neuroreport*. 2 octobre 1995. Vol. 6, n° 14, p. 1875-1879.

HASEGAWA, Daisuke, YAYOSHI, Naoko, FUJITA, Yukihiro, FUJITA, Michio et ORIMA, Hiromitsu, 2005. Measurement of interthalamic adhesion thickness as a criteria for brain atrophy in dogs with and without cognitive dysfunction (dementia). In : *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. décembre 2005. Vol. 46, n° 6, p. 452-457.

HASS, S., FRESSER, F., KÖCHL, S., BEYREUTHER, K., UTERMANN, G. et BAIER, G., 1998. Physical interaction of ApoE with amyloid precursor protein independent of the amyloid Abeta region in vitro. In : *The Journal of Biological Chemistry*. 29 mai 1998. Vol. 273, n° 22, p. 13892-13897.

HATASHITA, Shizuo, YAMASAKI, Hidetomo, SUZUKI, Yutaka, TANAKA, Kumiko, WAKEBE, Daichi et HAYAKAWA, Hideki, 2014. [18F]Flutemetamol amyloid-beta PET imaging compared with [11C]PIB across the spectrum of Alzheimer's disease. In : *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. février 2014. Vol. 41, n° 2, p. 290-300. DOI 10.1007/s00259-013-2564-y.

HAUW, Jean-Jacques, 1999. *La maladie d'Alzheimer*. S.l. : John Libbey Eurotext. ISBN 978-2-7420-0154-5.

HEAD, Denise, BUCKNER, Randy L., SHIMONY, Joshua S., WILLIAMS, Laura E., AKBUDAK, Erbil, CONTURO, Thomas E., MCAVOY, Mark, MORRIS, John C. et SNYDER, Abraham Z., 2004. Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. In : *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*. avril 2004. Vol. 14, n° 4, p. 410-423.

HEAD, E., CALLAHAN, H., MUGGENBURG, B. A., COTMAN, C. W. et MILGRAM, N. W., 1998. Visual-discrimination learning ability and β -amyloid accumulation in the dog. In : *Neurobiology of Aging*. 1 septembre 1998. Vol. 19, n° 5, p. 415-425. DOI 10.1016/S0197-4580(98)00084-0.

HEAD, E., LIU, J., HAGEN, T. M., MUGGENBURG, B. A., MILGRAM, N. W., AMES, B. N. et COTMAN, C. W., 2002. Oxidative damage increases with age in a canine model of human brain aging. In : *Journal of Neurochemistry*. 1 juillet 2002. Vol. 82, n° 2, p. 375-381. DOI 10.1046/j.1471-4159.2002.00969.x.

HEAD, Elizabeth, 2011. Neurobiology of the aging dog. In : *AGE*. septembre 2011. Vol. 33, n° 3, p. 485-496. DOI 10.1007/s11357-010-9183-3.

HEAD, Elizabeth, 2013. A canine model of human aging and Alzheimer's disease. In : *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. septembre 2013. Vol. 1832, n° 9, p. 1384-1389. DOI 10.1016/j.bbadis.2013.03.016.

HEAD, Elizabeth, POP, Viorela, SARSOZA, Floyd, KAYED, Rakez, BECKETT, Tina L., STUDZINSKI, Christa M., TOMIC, Jennifer L., GLABE, Charles G. et MURPHY, M. Paul, 2010. Amyloid-beta peptide and oligomers in the brain and cerebrospinal fluid of aged canines. In : *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2010. Vol. 20, n° 2, p. 637-646. DOI 10.3233/JAD-2010-1397.

HEAD, E, MCCLEARY, R, HAHN, F. F, MILGRAM, N. W et COTMAN, C. W, 2000. Region-specific age at onset of β -amyloid in dogs☆. In : *Neurobiology of Aging*. 1 janvier 2000. Vol. 21, n° 1, p. 89-96. DOI 10.1016/S0197-4580(00)00093-2.

HEAD, E., MEHTA, R., HARTLEY, J., KAMEKA, M., CUMMINGS, B. J., COTMAN, C. W., RUEHL, W. W. et MILGRAM, N. W., 1995. Spatial learning and memory as a function of age in the dog. In : *Behavioral Neuroscience*. octobre 1995. Vol. 109, n° 5, p. 851-858.

HEAD, E., MOFFAT, K., DAS, P., SARSOZA, F., POON, W. W., LANDSBERG, G., COTMAN, Carl W. et MURPHY, M. P., 2005. Beta-amyloid deposition and tau phosphorylation in clinically characterized aged cats. In : *Neurobiology of Aging*. mai 2005. Vol. 26, n° 5, p. 749-763. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2004.06.015.

HENEKA, Michael T., RAMANATHAN, Mutiah, JACOBS, Andreas H., DUMITRESCU-OZIMEK, Lucia, BILKEI-GORZO, Andras, DEBEIR, Thomas, SASTRE, Magdalena, GALLDIKS, Norbert, ZIMMER, Andreas, HOEHN, Mathias, HEISS, Wolf-Dieter, KLOCKGETHER, Thomas et STAUFENBIEL, Matthias, 2006. Locus ceruleus degeneration promotes Alzheimer pathogenesis in amyloid precursor protein 23 transgenic mice. In : *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 1 février 2006. Vol. 26, n° 5, p. 1343-1354. DOI 10.1523/JNEUROSCI.4236-05.2006.

HENSLEY, K., HALL, N., SUBRAMANIAM, R., COLE, P., HARRIS, M., AKSENOV, M., AKSENOVA, M., GABBITA, S. P., WU, J. F. et CARNEY, J. M., 1995. Brain regional correspondence between Alzheimer's disease histopathology and biomarkers of protein oxidation. In : *Journal of Neurochemistry*. novembre 1995. Vol. 65, n° 5, p. 2146-2156.

HERHOLZ, K., SALMON, E., PERANI, D., BARON, J-C., HOLTHOFF, V., FRÖLICH, L., SCHÖNKNECHT, P., ITO, K., MIELKE, R., KALBE, E., ZÜNDORF, G., DELBEUCK, X., PELATI, O., ANCHISI, D., FAZIO, F., KERROUCHE, N., DESGRANGES, B., EUSTACHE, F., BEUTHIEN-BAUMANN, B., MENZEL, C., SCHRÖDER, J., KATO, T., ARAHATA, Y., HENZE, M. et HEISS, W-D., 2002. Discrimination between Alzheimer Dementia and Controls by Automated Analysis of Multicenter FDG PET. In : *NeuroImage*. septembre 2002. Vol. 17, n° 1, p. 302-316. DOI 10.1006/nimg.2002.1208.

HOLLER, Christopher J., WEBB, Robin L., LAUX, Ashley L., BECKETT, Tina L., NIEDOWICZ, Dana M., AHMED, Rachel R., LIU, Yinxing, SIMMONS, Christopher R., DOWLING, Amy L. S., SPINELLI, Angela, KHURGEL, Moshe, ESTUS, Steven, HEAD, Elizabeth, HERSH, Louis B. et MURPHY, M. Paul, 2012. BACE2 expression increases in human neurodegenerative disease. In : *The American Journal of Pathology*. janvier 2012. Vol. 180, n° 1, p. 337-350. DOI 10.1016/j.ajpath.2011.09.034.

HOLSINGER, R. M. Damian, MCLEAN, Catriona A., BEYREUTHER, Konrad, MASTERS, Colin L. et EVIN, Geneviève, 2002. Increased expression of the amyloid precursor beta-secretase in Alzheimer's disease. In : *Annals of Neurology*. juin 2002. Vol. 51, n° 6, p. 783-786. DOI 10.1002/ana.10208.

- HOLSINGER, R. M. D., LEE, J. S., BOYD, A., MASTERS, C. L. et COLLINS, S. J., 2006. CSF BACE1 activity is increased in CJD and Alzheimer disease versus [corrected] other dementias. In : *Neurology*. 22 août 2006. Vol. 67, n° 4, p. 710-712. DOI 10.1212/01.wnl.0000229925.52203.4c.
- HONER, William G., 2003. Pathology of presynaptic proteins in Alzheimer's disease: more than simple loss of terminals. In : *Neurobiology of Aging*. décembre 2003. Vol. 24, n° 8, p. 1047-1062.
- HOU, Y., WHITE, R. G., BOBIK, M., MARKS, J. S. et RUSSELL, M. J., 1997. Distribution of beta-amyloid in the canine brain. In : *Neuroreport*. 3 mars 1997. Vol. 8, n° 4, p. 1009-1012.
- HOWELL, O., ATACK, J. R., DEWAR, D., MCKERNAN, R. M. et SUR, C., 2000. Density and pharmacology of $\alpha 5$ subunit-containing GABAA receptors are preserved in hippocampus of Alzheimer's disease patients. In : *Neuroscience*. 1 juillet 2000. Vol. 98, n° 4, p. 669-675. DOI 10.1016/S0306-4522(00)00163-9.
- HSU, Yuan-Yu, SCHUFF, Norbert, DU, An-Tao, MARK, Kevin, ZHU, Xiaoping, HARDIN, Dawn et WEINER, Michael W., 2002. Comparison of automated and manual MRI volumetry of hippocampus in normal aging and dementia. In : *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1 septembre 2002. Vol. 16, n° 3, p. 305-310. DOI 10.1002/jmri.10163.
- HUANG, J., FRIEDLAND, R. P. et AUCHUS, A. P., 2007. Diffusion tensor imaging of normal-appearing white matter in mild cognitive impairment and early Alzheimer disease: preliminary evidence of axonal degeneration in the temporal lobe. In : *AJNR. American journal of neuroradiology*. décembre 2007. Vol. 28, n° 10, p. 1943-1948. DOI 10.3174/ajnr.A0700.
- HUA, Xue, LEOW, Alex D., PARIKSHAK, Neelroop, LEE, Suh, CHIANG, Ming-Chang, TOGA, Arthur W., JACK, Clifford R., WEINER, Michael W., THOMPSON, Paul M. et ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE, 2008. Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer's disease: an MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects. In : *NeuroImage*. 15 novembre 2008. Vol. 43, n° 3, p. 458-469. DOI 10.1016/j.neuroimage.2008.07.013.
- HUDA, Aulia, KARTAMIHARDJA, Achmad Hussein Sundawa, DARMAWAN, Budi, BUDIAWAN, Hendra et WIWIE, Martina, 2017. Metabolic Activity Value in the Posterior Cingulate Cortex Using F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Brain to Predict the Severity of Alzheimer's. In : *World Journal of Nuclear Medicine*. juin 2017. Vol. 16, n° 2, p. 108-113. DOI 10.4103/1450-1147.203075.
- HUIJBERS, Willem, MORMINO, Elizabeth C., SCHULTZ, Aaron P., WIGMAN, Sarah, WARD, Andrew M., LARVIE, Mykol, AMARIGLIO, Rebecca E., MARSHALL, Gad A., RENTZ, Dorene M., JOHNSON, Keith A. et SPERLING, Reisa A., 2015. Amyloid- β deposition in mild cognitive impairment is associated with increased hippocampal activity, atrophy and clinical progression. In : *Brain*. 1 avril 2015. Vol. 138, n° 4, p. 1023-1035. DOI 10.1093/brain/awv007.
- HULSTAERT, F., BLENNOW, K., IVANOIU, A., SCHOONDERWALDT, H. C., RIEMENSCHNEIDER, M., DE DEYN, P. P., BANCHER, C., CRAS, P., WILTFANG, J., MEHTA, P. D., IQBAL, K., POTTEL, H., VANMECHELEN, E. et VANDERSTICHELE, H., 1999. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. In : *Neurology*. 12 mai 1999. Vol. 52, n° 8, p. 1555-1562.
- HUSSAIN, I., POWELL, D. J., HOWLETT, D. R., CHAPMAN, G. A., GILMOUR, L., MURDOCK, P. R., TEW, D. G., MEEK, T. D., CHAPMAN, C., SCHNEIDER, K., RATCLIFFE, S. J., TATTERSALL, D., TESTA, T. T., SOUTHAN, C., RYAN, D. M., SIMMONS, D. L., WALSH, F. S., DINGWALL, C. et CHRISTIE, G., 2000. ASP1 (BACE2) cleaves the amyloid precursor protein at the beta-secretase site. In : *Molecular and Cellular Neurosciences*. novembre 2000. Vol. 16, n° 5, p. 609-619. DOI 10.1006/mcne.2000.0884.

HWANG, In Koo, LEE, Choong Hyun, LI, Hua, YOO, Ki-Yeon, CHOI, Jung Hoon, KIM, Dae Won, KIM, Dong-Woo, SUH, Hong-Won et WON, Moo-Ho, 2008. Comparison of Ionized Calcium-binding Adapter Molecule 1 Immunoreactivity of the Hippocampal Dentate Gyrus and CA1 Region in Adult and Aged Dogs. In : *Neurochemical Research*. 1 juillet 2008. Vol. 33, n° 7, p. 1309-1315. DOI 10.1007/s11064-007-9584-6.

HWANG, In Koo, LI, Hua, YOO, Ki-Yeon, CHOI, Jung Hoon, LEE, Choong Hyun, CHUNG, Dae Won, KIM, Dae Won, SEONG, Je Kyung, YOON, Yeo Sung, LEE, In Se et WON, Moo-Ho, 2008. Comparison of glutamic acid decarboxylase 67 immunoreactive neurons in the hippocampal CA1 region at various age stages in dogs. In : *Neuroscience Letters*. 6 février 2008. Vol. 431, n° 3, p. 251-255. DOI 10.1016/j.neulet.2007.11.047.

HWANG, In Koo, YOO, Ki-Yeon, LI, Hua, CHOI, Jung Hoon, KWON, Young-Guen, AHN, Youngkeun, LEE, In Se et WON, Moo Ho, 2007. Differences in doublecortin immunoreactivity and protein levels in the hippocampal dentate gyrus between adult and aged dogs. In : *Neurochemical Research*. septembre 2007. Vol. 32, n° 9, p. 1604-1609. DOI 10.1007/s11064-007-9366-1.

HWANG, In Koo, YOON, Yeo Sung, YOO, Ki-Yeon, LI, Hua, CHOI, Jung Hoon, KIM, Dae Won, YI, Sun Shin, SEONG, Je Kyung, LEE, In Se et WON, Moo-Ho, 2008. Differences in lipid peroxidation and Cu,Zn-superoxide dismutase in the hippocampal CA1 region between adult and aged dogs. In : *The Journal of Veterinary Medical Science*. mars 2008. Vol. 70, n° 3, p. 273-277.

HWANG, In Koo, YOON, Yeo Sung, YOO, Ki-Yeon, LI, Hua, SUN, Yuanjie, CHOI, Jung Hoon, LEE, Choong Hyun, HUH, Sung-Oh, LEE, Yun Lyul et WON, Moo-Ho, 2008. Sustained expression of parvalbumin immunoreactivity in the hippocampal CA1 region and dentate gyrus during aging in dogs. In : *Neuroscience Letters*. 21 mars 2008. Vol. 434, n° 1, p. 99-103. DOI 10.1016/j.neulet.2008.01.035.

HYMAN, B. T. et TROJANOWSKI, J. Q., 1997. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. In : *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. octobre 1997. Vol. 56, n° 10, p. 1095-1097.

IBA, Michiyo, GUO, Jing L., MCBRIDE, Jennifer D., ZHANG, Bin, TROJANOWSKI, John Q. et LEE, Virginia M.-Y., 2013. Synthetic tau fibrils mediate transmission of neurofibrillary tangles in a transgenic mouse model of Alzheimer's-like tauopathy. In : *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 16 janvier 2013. Vol. 33, n° 3, p. 1024-1037. DOI 10.1523/JNEUROSCI.2642-12.2013.

ICHIMIYA, Y., ARAI, H., KOSAKA, K. et IIZUKA, R., 1986. Morphological and biochemical changes in the cholinergic and monoaminergic systems in Alzheimer-type dementia. In : *Acta Neuropathologica*. 1986. Vol. 70, n° 2, p. 112-116.

IHARA, Yasuo, MORISHIMA-KAWASHIMA, Maho et NIXON, Ralph, 2012. The ubiquitin-proteasome system and the autophagic-lysosomal system in Alzheimer disease. In : *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 1 août 2012. Vol. 2, n° 8. DOI 10.1101/cshperspect.a006361.

IKONOMOVIC, Milos D., ABRAHAMSON, Eric E., PRICE, Julie C., MATHIS, Chester A. et KLUNK, William E., 2016. [F-18]AV-1451 positron emission tomography retention in choroid plexus: More than « off-target » binding. In : *Annals of Neurology*. 1 août 2016. Vol. 80, n° 2, p. 307-308. DOI 10.1002/ana.24706.

IKONOMOVIC, Milos D., KLUNK, William E., ABRAHAMSON, Eric E., MATHIS, Chester A., PRICE, Julie C., TSOPELAS, Nicholas D., LOPRESTI, Brian J., ZIOLKO, Scott, BI, Wenzhu, PALJUG, William R., DEBNATH, Manik L., HOPE, Caroline E., ISANSKI, Barbara A., HAMILTON, Ronald L. et DEKOSKY, Steven T., 2008.

Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. In : *Brain: A Journal of Neurology*. juin 2008. Vol. 131, n° Pt 6, p. 1630-1645. DOI 10.1093/brain/awn016.

IMAIOS, 2008. IRM de Diffusion et du Tenseur de diffusion. In : [en ligne]. 2017 2008. [Consulté le 2 septembre 2017]. Disponible à l'adresse : <https://www.imaios.com/fr/e-Cours/e-MRI/irm-diffusion-tenseur>.

INGELSSON, M., FUKUMOTO, H., NEWELL, K. L., GROWDON, J. H., HEDLEY-WHYTE, E. T., FROSCH, M. P., ALBERT, M. S., HYMAN, B. T. et IRIZARRY, M. C., 2004a. Early Abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. In : *Neurology*. 23 mars 2004. Vol. 62, n° 6, p. 925-931.

INGELSSON, M., FUKUMOTO, H., NEWELL, K. L., GROWDON, J. H., HEDLEY-WHYTE, E. T., FROSCH, M. P., ALBERT, M. S., HYMAN, B. T. et IRIZARRY, M. C., 2004b. Early Abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. In : *Neurology*. 23 mars 2004. Vol. 62, n° 6, p. 925-931.

INSUA, Daniel, CORREDOIRA, Angélica, GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, Angela, SUÁREZ, María-Luisa, SANTAMARINA, Germán, SARASA, Manuel et PESINI, Pedro, 2012. Expression of p75(NTR), a marker for basal forebrain cholinergic neurons, in young and aged dogs with or without cognitive dysfunction syndrome. In : *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2012. Vol. 28, n° 2, p. 291-296. DOI 10.3233/JAD-2011-110905.

INSUA, Daniel, SUÁREZ, María-Luisa, SANTAMARINA, Germán, SARASA, Manuel et PESINI, Pedro, 2010. Dogs with canine counterpart of Alzheimer's disease lose noradrenergic neurons. In : *Neurobiology of Aging*. avril 2010. Vol. 31, n° 4, p. 625-635. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.014.

IRIZARRY, M. C., REBECK, G. W., CHEUNG, B., BALES, K., PAUL, S. M., HOLZMAN, D. et HYMAN, B. T., 2000. Modulation of A beta deposition in APP transgenic mice by an apolipoprotein E null background. In : *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000. Vol. 920, p. 171-178.

ISHIBASHI, Ken-Ichi, TOMIYAMA, Takami, NISHITSUJI, Kazuchika, HARA, Mitsuhiro et MORI, Hiroshi, 2006. Absence of synaptophysin near cortical neurons containing oligomer Abeta in Alzheimer's disease brain. In : *Journal of Neuroscience Research*. 15 août 2006. Vol. 84, n° 3, p. 632-636. DOI 10.1002/jnr.20952.

ISHII, K., SASAKI, M., YAMAJI, S., SAKAMOTO, S., KITAGAKI, H. et MORI, E., 1998. Relatively preserved hippocampal glucose metabolism in mild Alzheimer's disease. In : *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. décembre 1998. Vol. 9, n° 6, p. 317-322.

ITAGAKI, S., MCGEER, P. L., AKIYAMA, H., ZHU, S. et SELKOE, D., 1989. Relationship of microglia and astrocytes to amyloid deposits of Alzheimer disease. In : *Journal of Neuroimmunology*. 1 octobre 1989. Vol. 24, n° 3, p. 173-182. DOI 10.1016/0165-5728(89)90115-X.

JACK, Clifford R., KNOPMAN, David S., JAGUST, William J., PETERSEN, Ronald C., WEINER, Michael W., AISEN, Paul S., SHAW, Leslie M., VEMURI, Prashanthi, WISTE, Heather J., WEIGAND, Stephen D., LESNICK, Timothy G., PANKRATZ, Vernon S., DONOHUE, Michael C. et TROJANOWSKI, John Q., 2013. Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers. In : *Lancet neurology*. février 2013. Vol. 12, n° 2, p. 207-216. DOI 10.1016/S1474-4422(12)70291-0.

JACK, Clifford R., LOWE, Val J., SENJEM, Matthew L., WEIGAND, Stephen D., KEMP, Bradley J., SHIUNG, Maria M., KNOPMAN, David S., BOEVE, Bradley F., KLUNK, William E., MATHIS, Chester A. et PETERSEN, Ronald C., 2008. 11C PiB and Structural MRI Provide Complementary Information in Imaging of AD and

Amnesic MCI. In : *Brain : a journal of neurology*. mars 2008. Vol. 131, n° Pt 3, p. 665-680. DOI 10.1093/brain/awm336.

JACK, Clifford R., LOWE, Val J., WEIGAND, Stephen D., WISTE, Heather J., SENJEM, Matthew L., KNOPMAN, David S., SHIUNG, Maria M., GUNTER, Jeffrey L., BOEVE, Bradley F., KEMP, Bradley J., WEINER, Michael, PETERSEN, Ronald C. et ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE, 2009. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. In : *Brain: A Journal of Neurology*. mai 2009. Vol. 132, n° Pt 5, p. 1355-1365. DOI 10.1093/brain/awp062.

JACK, C. R., DICKSON, D. W., PARISI, J. E., XU, Y. C., CHA, R. H., O'BRIEN, P. C., EDLAND, S. D., SMITH, G. E., BOEVE, B. F., TANGALOS, E. G., KOKMEN, E. et PETERSEN, R. C., 2002. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. In : *Neurology*. 12 mars 2002. Vol. 58, n° 5, p. 750-757.

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. In : *Neurology*. 24 février 2004. Vol. 62, n° 4, p. 591-600.

JAEGER, Laura B., DOHGU, Shinya, HWANG, Mark C., FARR, Susan A., MURPHY, M. Paul, FLEEGAL-DEMOTTA, Melissa A., LYNCH, Jessica L., ROBINSON, Sandra M., NIEHOFF, Michael L., JOHNSON, Steven N., KUMAR, Vijaya B. et BANKS, William A., 2009. Testing the neurovascular hypothesis of Alzheimer's disease: LRP-1 antisense reduces blood-brain barrier clearance, increases brain levels of amyloid-beta protein, and impairs cognition. In : *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2009. Vol. 17, n° 3, p. 553-570. DOI 10.3233/JAD-2009-1074.

JANSEN, K. L. R., FAULL, R. L. M., DRAGUNOW, M. et SYNEK, B. L., 1990. Alzheimer's disease: Changes in hippocampal N-methyl-d-aspartate, quisqualate, neurotensin, adenosine, benzodiazepine, serotonin and opioid receptors—an autoradiographic study. In : *Neuroscience*. 1 janvier 1990. Vol. 39, n° 3, p. 613-627. DOI 10.1016/0306-4522(90)90246-Z.

JAUHAINEN, Anne M., PIHLAJAMÄKI, Maija, TERVO, Susanna, NISKANEN, Eini, TANILA, Heikki, HÄNNINEN, Tuomo, VANNINEN, Ritva L. et SOININEN, Hilka, 2009. Discriminating accuracy of medial temporal lobe volumetry and fMRI in mild cognitive impairment. In : *Hippocampus*. 1 février 2009. Vol. 19, n° 2, p. 166-175. DOI 10.1002/hipo.20494.

JDIFOOL, Mysid traduit par, 2006. *Français : Les principaux lobes du cerveau, vue latérale gauche. Inspiré de la figure 728 de Gray's Anatomy*. [en ligne]. 28 décembre 2006. S.l. : s.n. Disponible à l'adresse : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Brain_diagram_fr.svg. Vectorisé sur CorelDraw par Mysid

JIN, Kunlin, GALVAN, Veronica, XIE, Lin, MAO, Xiao Ou, GOROSTIZA, Olivia F., BREDESEN, Dale E. et GREENBERG, David A., 2004. Enhanced neurogenesis in Alzheimer's disease transgenic (PDGF-APP^{Sw,Ind}) mice. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 7 septembre 2004. Vol. 101, n° 36, p. 13363-13367. DOI 10.1073/pnas.0403678101.

JIN, Kunlin, PEEL, Alyson L., MAO, Xiao Ou, XIE, Lin, COTTRELL, Barbara A., HENSHALL, David C. et GREENBERG, David A., 2004. Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 6 janvier 2004. Vol. 101, n° 1, p. 343-347. DOI 10.1073/pnas.2634794100.

JOHNSON, Keith A., MINOSHIMA, Satoshi, BOHNEN, Nicolaas I., DONOHOE, Kevin J., FOSTER, Norman L., HERSCOVITCH, Peter, KARLAWISH, Jason H., ROWE, Christopher C., CARRILLO, Maria C., HARTLEY, Dean M., HEDRICK, Saima, PAPPAS, Virginia et THIES, William H., 2013. Appropriate Use Criteria for Amyloid PET: A Report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. In : *Journal of Nuclear Medicine*. 1 mars 2013. Vol. 54, n° 3, p. 476-490. DOI 10.2967/jnumed.113.120618.

JOHNSON, Keith A., SCHULTZ, Aaron, BETENSKY, Rebecca A., BECKER, J. Alex, SEPULCRE, Jorge, RENTZ, Dorene, MORMINO, Elizabeth, CHHATWAL, Jasmeer, AMARIGLIO, Rebecca, PAPP, Kate, MARSHALL, Gad, ALBERS, Mark, MAURO, Samantha, PEPIN, Lesley, ALVERIO, Jonathan, JUDGE, Kelly, PHILIOSSAINT, Marlie, SHOUP, Timothy, YOKELL, Daniel, DICKERSON, Bradford, GOMEZ-ISLA, Teresa, HYMAN, Bradley, VASDEV, Neil et SPERLING, Reisa, 2016. Tau PET imaging in aging and early Alzheimer's disease. In : *Annals of neurology*. janvier 2016. Vol. 79, n° 1, p. 110-119. DOI 10.1002/ana.24546.

JOHNSTONE, E. M., CHANEY, M. O., NORRIS, F. H., PASCUAL, R. et LITTLE, S. P., 1991. Conservation of the sequence of the Alzheimer's disease amyloid peptide in dog, polar bear and five other mammals by cross-species polymerase chain reaction analysis. In : *Brain Research. Molecular Brain Research*. juillet 1991. Vol. 10, n° 4, p. 299-305.

JOYCE, Jeffrey N., SMUTZER, Gregory, WHITTY, Christopher J., MYERS, Amanda et BANNON, Michael J., 1997. Differential modification of dopamine transporter and tyrosine hydroxylase mRNAs in midbrain of subjects with parkinson's, alzheimer's with parkinsonism, and alzheimer's disease. In : *Movement Disorders*. 1 novembre 1997. Vol. 12, n° 6, p. 885-897. DOI 10.1002/mds.870120609.

JOYCE, J. N., MYERS, A. J. et GUREVICH, E., 1998. Dopamine D2 receptor bands in normal human temporal cortex are absent in Alzheimer's disease. In : *Brain Research*. 16 février 1998. Vol. 784, n° 1-2, p. 7-17.

KANG, J., LEMAIRE, H. G., UNTERBECK, A., SALBAUM, J. M., MASTERS, C. L., GRZESCHIK, K. H., MULTHAUP, G., BEYREUTHER, K. et MÜLLER-HILL, B., 1987. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. In : *Nature*. 19 février 1987. Vol. 325, n° 6106, p. 733-736. DOI 10.1038/325733a0.

KARAS, G. B., SCHELTENS, P., ROMBOUTS, S. a. R. B., VISSER, P. J., VAN SCHIJNDEL, R. A., FOX, N. C. et BARKHOF, F., 2004. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. In : *NeuroImage*. octobre 2004. Vol. 23, n° 2, p. 708-716. DOI 10.1016/j.neuroimage.2004.07.006.

KELLAR, K. J., WHITEHOUSE, P. J., MARTINO-BARROWS, A. M., MARCUS, K. et PRICE, D. L., 1987. Muscarinic and nicotinic cholinergic binding sites in Alzheimer's disease cerebral cortex. In : *Brain Research*. 8 décembre 1987. Vol. 436, n° 1, p. 62-68.

KEMPPAINEN, N., LAINE, M., LAAKSO, M. P., KAASINEN, V., NÄGREN, K., VAHLBERG, T., KURKI, T. et RINNE, J. O., 2003. Hippocampal dopamine D2 receptors correlate with memory functions in Alzheimer's disease. In : *European Journal of Neuroscience*. 1 juillet 2003. Vol. 18, n° 1, p. 149-154. DOI 10.1046/j.1460-9568.2003.02716.x.

KEMPPAINEN, N. M., AALTO, S., WILSON, I. A., NÄGREN, K., HELIN, S., BRÜCK, A., OIKONEN, V., KAILAJÄRVI, M., SCHEININ, M., VIITANEN, M., PARKKOLA, R. et RINNE, J. O., 2006. Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [¹¹C]PIB uptake in Alzheimer disease. In : *Neurology*. 14 novembre 2006. Vol. 67, n° 9, p. 1575-1580. DOI 10.1212/01.wnl.0000240117.55680.0a.

KEMPPAINEN, N. M., AALTO, S., WILSON, I. A., NÅGREN, K., HELIN, S., BRÜCK, A., OIKONEN, V., KAILAJÄRVI, M., SCHEININ, M., VIITANEN, M., PARKKOLA, R. et RINNE, J. O., 2007. PET amyloid ligand [11C]PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. In : *Neurology*. 8 mai 2007. Vol. 68, n° 19, p. 1603-1606. DOI 10.1212/01.wnl.0000260969.94695.56.

KIATIPATTANASAKUL, Wijit, NAKAMURA, Shin-ichiro, KUROKI, Koji, NAKAYAMA, Hiroyuki et DOI, Kunio, 1997. Immunohistochemical detection of anti-oxidative stress enzymes in the dog brain. In : *Neuropathology*. 1 décembre 1997. Vol. 17, n° 4, p. 307-312. DOI 10.1111/j.1440-1789.1997.tb00058.x.

KIATIPATTANASAKUL, W., NAKAMURA, S., HOSSAIN, M. M., NAKAYAMA, H., UCHINO, T., SHUMIYA, S., GOTO, N. et DOI, K., 1996. Apoptosis in the aged dog brain. In : *Acta Neuropathologica*. septembre 1996. Vol. 92, n° 3, p. 242-248.

KIM, E. J., CHO, S. S., JEONG, Y., PARK, K. C., KANG, S. J., KANG, E., KIM, S. E., LEE, K. H. et NA, D. L., 2005. Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients. In : *Brain: A Journal of Neurology*. août 2005. Vol. 128, n° Pt 8, p. 1790-1801. DOI 10.1093/brain/awh539.

KIM, J.-Y., KIM, D. H., KIM, J. H., LEE, D., JEON, H. B., KWON, S.-J., KIM, S. M., YOO, Y. J., LEE, E. H., CHOI, S. J., SEO, S. W., LEE, J. I., NA, D. L., YANG, Y. S., OH, W. et CHANG, J. W., 2012. Soluble intracellular adhesion molecule-1 secreted by human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell reduces amyloid- β plaques. In : *Cell Death and Differentiation*. avril 2012. Vol. 19, n° 4, p. 680-691. DOI 10.1038/cdd.2011.140.

KIMOTSUKI, Tomofumi, NAGAOKA, Tsukasa, YASUDA, Mitsuya, TAMAHARA, Satoshi, MATSUKI, Naoaki et ONO, Kenichiro, 2005. Changes of magnetic resonance imaging on the brain in beagle dogs with aging. In : *The Journal of Veterinary Medical Science*. octobre 2005. Vol. 67, n° 10, p. 961-967.

KIMURA, Ryo, KAMINO, Kouzin, YAMAMOTO, Mitsuko, NURIPA, Aidaralieva, KIDA, Tomoyuki, KAZUI, Hiroaki, HASHIMOTO, Ryota, TANAKA, Toshihisa, KUDO, Takashi, YAMAGATA, Hidehisa, TABARA, Yasuharu, MIKI, Tetsuro, AKATSU, Hiroyasu, KOSAKA, Kenji, FUNAKOSHI, Eishi, NISHITOMI, Kouhei, SAKAGUCHI, Gaku, KATO, Akira, HATTORI, Hideyuki, UEMA, Takeshi et TAKEDA, Masatoshi, 2007. The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between beta-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. In : *Human Molecular Genetics*. 1 janvier 2007. Vol. 16, n° 1, p. 15-23. DOI 10.1093/hmg/ddl437.

KING, Michelle E., KAN, Ho-Man, BAAS, Peter W., ERISIR, Alev, GLABE, Charles G. et BLOOM, George S., 2006a. Tau-dependent microtubule disassembly initiated by prefibrillar β -amyloid. In : *The Journal of Cell Biology*. 20 novembre 2006. Vol. 175, n° 4, p. 541-546. DOI 10.1083/jcb.200605187.

KING, Michelle E., KAN, Ho-Man, BAAS, Peter W., ERISIR, Alev, GLABE, Charles G. et BLOOM, George S., 2006b. Tau-dependent microtubule disassembly initiated by prefibrillar β -amyloid. In : *The Journal of Cell Biology*. 20 novembre 2006. Vol. 175, n° 4, p. 541-546. DOI 10.1083/jcb.200605187.

KLUNK, W. E., WANG, Y., HUANG, G. F., DEBNATH, M. L., HOLT, D. P. et MATHIS, C. A., 2001. Uncharged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain. In : *Life Sciences*. 17 août 2001. Vol. 69, n° 13, p. 1471-1484.

KLUNK, William E., 2011. Amyloid imaging as a biomarker for cerebral β -amyloidosis and risk-prediction for Alzheimer dementia. In : *Neurobiology of aging*. décembre 2011. Vol. 32, n° Suppl 1, p. S20-S36. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2011.09.006.

KLUNK, William E., ENGLER, Henry, NORDBERG, Agneta, WANG, Yanming, BLOMQVIST, Gunnar, HOLT, Daniel P., BERGSTRÖM, Mats, SAVITCHEVA, Irina, HUANG, Guo-feng, ESTRADA, Sergio, AUSÉN, Birgitta, DEBNATH, Manik L., BARLETTA, Julien, PRICE, Julie C., SANDELL, Johan, LOPRESTI, Brian J., WALL, Anders, KOIVISTO, Pernilla, ANTONI, Gunnar, MATHIS, Chester A. et LÅNGSTRÖM, Bengt, 2004. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. In : *Annals of Neurology*. mars 2004. Vol. 55, n° 3, p. 306-319. DOI 10.1002/ana.20009.

KLUNK, William E., LOPRESTI, Brian J., IKONOMOVIC, Milos D., LEFEROV, Iliya M., KOLDAMOVA, Radosveta P., ABRAHAMSON, Eric E., DEBNATH, Manik L., HOLT, Daniel P., HUANG, Guo-feng, SHAO, Li, DEKOSKY, Steven T., PRICE, Julie C. et MATHIS, Chester A., 2005. Binding of the positron emission tomography tracer Pittsburgh compound-B reflects the amount of amyloid-beta in Alzheimer's disease brain but not in transgenic mouse brain. In : *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 16 novembre 2005. Vol. 25, n° 46, p. 10598-10606. DOI 10.1523/JNEUROSCI.2990-05.2005.

KNOPMAN, David S., JACK, Clifford R., WISTE, Heather J., LUNDT, Emily S., WEIGAND, Stephen D., VEMURI, Prashanthi, LOWE, Val J., KANTARCI, Kejal, GUNTER, Jeffrey L., SENJEM, Matthew L., MIELKE, Michelle M., ROBERTS, Rosebud O., BOEVE, Bradley F. et PETERSEN, Ronald C., 2014. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, aging, and apolipoprotein E genotype in cognitively normal persons. In : *Neurobiology of Aging*. septembre 2014. Vol. 35, n° 9, p. 2096-2106. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.006.

KNOPMAN, D. S., DEKOSKY, S. T., CUMMINGS, J. L., CHUI, H., COREY-BLOOM, J., RELKIN, N., SMALL, G. W., MILLER, B. et STEVENS, J. C., 2001. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. In : *Neurology*. 8 mai 2001. Vol. 56, n° 9, p. 1143-1153. DOI 10.1212/WNL.56.9.1143.

KOIKKALAINEN, Juha, LÖTJÖNEN, Jyrki, THURFJELL, Lennart, RUECKERT, Daniel, WALDEMAR, Gunhild et SOININEN, Hilikka, 2011. Multi-template tensor-based morphometry: Application to analysis of Alzheimer's disease. In : *NeuroImage*. 1 juin 2011. Vol. 56, n° 3, p. 1134-1144. DOI 10.1016/j.neuroimage.2011.03.029.

KÖPKE, E., TUNG, Y. C., SHAIKH, S., ALONSO, A. C., IQBAL, K. et GRUNDKE-IQBAL, I., 1993. Microtubule-associated protein tau. Abnormal phosphorylation of a non-paired helical filament pool in Alzheimer disease. In : *The Journal of Biological Chemistry*. 15 novembre 1993. Vol. 268, n° 32, p. 24374-24384.

KORF, Esther S. C., WAHLUND, Lars-Olof, VISSER, Pieter Jelle et SCHELTENS, Philip, 2004. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. In : *Neurology*. 13 juillet 2004. Vol. 63, n° 1, p. 94-100. DOI 10.1212/01.WNL.0000133114.92694.93.

KOVACS, D. M., FAUSETT, H. J., PAGE, K. J., KIM, T. W., MOIR, R. D., MERRIAM, D. E., HOLLISTER, R. D., HALLMARK, O. G., MANCINI, R., FELSENSTEIN, K. M., HYMAN, B. T., TANZI, R. E. et WASCO, W., 1996. Alzheimer-associated presenilins 1 and 2: neuronal expression in brain and localization to intracellular membranes in mammalian cells. In : *Nature Medicine*. février 1996. Vol. 2, n° 2, p. 224-229.

KOVACS, Gabor G., 2014. *Neuropathology of Neurodegenerative Diseases Book and Online* [en ligne]. S.l. : Cambridge University Press. ISBN 978-1-107-44242-9. Disponible à l'adresse : https://books.google.fr/books?id=kKcaBQAAQBAJ&pg=PA102&lpg=PA102&dq=silver+staining+neuro+pathology&source=bl&ots=2Dx21TbCwJ&sig=GOnZmOoLGHZREIS1T7aG_m4ZwEg&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwj9vNv14LDVAhWJ7hoKHW5GB3cQ6AEIaTAH.

KOWALL, Neil W. et BEAL, M. Flint, 1991. Glutamate-, glutaminase-, and taurine-immunoreactive neurons develop neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. In : *Annals of Neurology*. 1 février 1991. Vol. 29, n° 2, p. 162-167. DOI 10.1002/ana.410290208.

KRAUSZ, Y., BONNE, O., GORFINE, M., KARGER, H., LERER, B. et CHISIN, R., 1998. Age-related changes in brain perfusion of normal subjects detected by 99mTc-HMPAO SPECT. In : *Neuroradiology*. juillet 1998. Vol. 40, n° 7, p. 428-434.

KREMER, S., OPPENHEIM, C., SCHMITT, E. et DIETEMANN, J.-L., 2008. Imagerie de diffusion : principes et applications cliniques. In : . 19 mars 2008. Vol. Journal de radiologie - Vol. 88, n° N° 3- C2, p. p. 428-443. DOI JR-03-2007-88-3-C2-0221-0363-101019-200700143.

KSIEZAK-REDING, H., LIU, W. K. et YEN, S. H., 1992. Phosphate analysis and dephosphorylation of modified tau associated with paired helical filaments. In : *Brain Research*. 4 décembre 1992. Vol. 597, n° 2, p. 209-219.

KUMAR, Ujendra et PATEL, Shutish C., 2007. Immunohistochemical localization of dopamine receptor subtypes (D1R-D5R) in Alzheimer's disease brain. In : *Brain Research*. 2 février 2007. Vol. 1131, n° 1, p. 187-196. DOI 10.1016/j.brainres.2006.10.049.

KURET, Jeff, CONGDON, Erin E., LI, Guibin, YIN, Haishan, YU, Xian et ZHONG, Qi, 2005. Evaluating triggers and enhancers of tau fibrillization. In : *Microscopy Research and Technique*. juillet 2005. Vol. 67, n° 3-4, p. 141-155. DOI 10.1002/jemt.20187.

KUROKI, Koji, UCHIDA, Kazuyuki, KIATIPATTANASAKUL, Wijit, NAKAMURA, Shin-ichiro, YAMAGUCHI, Ryoji, NAKAYAMA, Hiroyuki, DOI, Kunio et TATEYAMA, Susumu, 1997. Immunohistochemical detection of tau protein in various non-human animal brains. In : *Neuropathology*. 1 septembre 1997. Vol. 17, n° 3, p. 174-180. DOI 10.1111/j.1440-1789.1997.tb00034.x.

LACOR, Pascale N., BUNIEL, Maria C., CHANG, Lei, FERNANDEZ, Sara J., GONG, Yuesong, VIOLA, Kirsten L., LAMBERT, Mary P., VELASCO, Pauline T., BIGIO, Eileen H., FINCH, Caleb E., KRAFFT, Grant A. et KLEIN, William L., 2004. Synaptic targeting by Alzheimer's-related amyloid beta oligomers. In : *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 10 novembre 2004. Vol. 24, n° 45, p. 10191-10200. DOI 10.1523/JNEUROSCI.3432-04.2004.

LACOR, Pascale N., BUNIEL, Maria C., FURLOW, Paul W., CLEMENTE, Antonio Sanz, VELASCO, Pauline T., WOOD, Margaret, VIOLA, Kirsten L. et KLEIN, William L., 2007. Abeta oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease. In : *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 24 janvier 2007. Vol. 27, n° 4, p. 796-807. DOI 10.1523/JNEUROSCI.3501-06.2007.

LAKMACHE, Yamina, LASSONDE, Maryse, GAUTHIER, Serge, FRIGON, Jean-Yves et LEPORE, Franco, 1998. Interhemispheric disconnection syndrome in Alzheimer's disease. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 21 juillet 1998. Vol. 95, n° 15, p. 9042-9046.

LAMBERT, M. P., BARLOW, A. K., CHROMY, B. A., EDWARDS, C., FREED, R., LIOSATOS, M., MORGAN, T. E., ROZOVSKY, I., TROMMER, B., VIOLA, K. L., WALS, P., ZHANG, C., FINCH, C. E., KRAFFT, G. A. et KLEIN, W. L., 1998. Diffusible, nonfibrillar ligands derived from Abeta1-42 are potent central nervous system neurotoxins. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 26 mai 1998. Vol. 95, n° 11, p. 6448-6453.

- LANDAU, S. M., HARVEY, D., MADISON, C. M., REIMAN, E. M., FOSTER, N. L., AISEN, P. S., PETERSEN, R. C., SHAW, L. M., TROJANOWSKI, J. Q., JACK, C. R., WEINER, M. W., JAGUST, W. J. et ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE, 2010. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. In : *Neurology*. 20 juillet 2010. Vol. 75, n° 3, p. 230-238. DOI 10.1212/WNL.0b013e3181e8e8b8.
- LANDAU, Susan M., BREAUULT, Christopher, JOSHI, Abhinay D., PONTECORVO, Michael, MATHIS, Chester A., JAGUST, William J. et MINTUN, Mark A., 2013. Amyloid- β Imaging with Pittsburgh Compound B and Florbetapir: Comparing Radiotracers and Quantification Methods. In : *Journal of Nuclear Medicine*. 1 janvier 2013. Vol. 54, n° 1, p. 70-77. DOI 10.2967/jnumed.112.109009.
- LANDAU, Susan M., MINTUN, Mark A., JOSHI, Abhinay D., KOEPPE, Robert A., PETERSEN, Ronald C., AISEN, Paul S., WEINER, Michael W., JAGUST, William J. et ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE, 2012. Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. In : *Annals of Neurology*. octobre 2012. Vol. 72, n° 4, p. 578-586. DOI 10.1002/ana.23650.
- LANDSBERG, Gary et ARAUJO, Joseph A., 2005. Behavior Problems in Geriatric Pets. In : *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. mai 2005. Vol. 35, n° 3, p. 675-698. DOI 10.1016/j.cvsm.2004.12.008.
- LANDSBERG, Gary M., NICHOL, Jeff et ARAUJO, Joseph A., 2012. Cognitive Dysfunction Syndrome. In : *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 1 juillet 2012. Vol. 42, n° 4, p. 749-768. DOI 10.1016/j.cvsm.2012.04.003.
- LANDSBERG, Gary et RUEHL, William, 1997. Geriatric Behavior Problems. In : *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 novembre 1997. Vol. 27, n° 6, p. 1537-1559. DOI 10.1016/S0195-5616(97)50138-0.
- LAURSEN, Bettina, MØRK, Arne, PLATH, Niels, KRISTIANSEN, Uffe et BASTLUND, Jesper Frank, 2014. Impaired hippocampal acetylcholine release parallels spatial memory deficits in Tg2576 mice subjected to basal forebrain cholinergic degeneration. In : *Brain Research*. 16 janvier 2014. Vol. 1543, p. 253-262. DOI 10.1016/j.brainres.2013.10.055.
- LE CORRE, Sylvie, KLAFKI, Hans W., PLESNILA, Nikolaus, HÜBINGER, Gabriele, OBERMEIER, Axel, SAHAGÚN, Heidi, MONSE, Barbara, SENEĆI, Pierfausto, LEWIS, Jada, ERIKSEN, Jason, ZEHR, Cynthia, YUE, Mei, MCGOWAN, Eileen, DICKSON, Dennis W., HUTTON, Michael et RODER, Hanno M., 2006. An inhibitor of tau hyperphosphorylation prevents severe motor impairments in tau transgenic mice. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 20 juin 2006. Vol. 103, n° 25, p. 9673-9678. DOI 10.1073/pnas.0602913103.
- LEDUC, Valérie, JASMIN-BÉLANGER, Stéphanie et POIRIER, Judes, 2010. APOE and cholesterol homeostasis in Alzheimer's disease. In : *Trends in Molecular Medicine*. octobre 2010. Vol. 16, n° 10, p. 469-477. DOI 10.1016/j.molmed.2010.07.008.
- LEE, C. Y. Daniel, TSE, Wayne, SMITH, Jonathan D. et LANDRETH, Gary E., 2012. Apolipoprotein E promotes β -amyloid trafficking and degradation by modulating microglial cholesterol levels. In : *The Journal of Biological Chemistry*. 13 janvier 2012. Vol. 287, n° 3, p. 2032-2044. DOI 10.1074/jbc.M111.295451.
- LEE, G., NEVE, R. L. et KOSIK, K. S., 1989. The microtubule binding domain of tau protein. In : *Neuron*. juin 1989. Vol. 2, n° 6, p. 1615-1624.

LEMOINE, Laetitia, SAINT-AUBERT, Laure, MARUTLE, Amelia, ANTONI, Gunnar, ERIKSSON, Jonas P, GHETTI, Bernardino, OKAMURA, Nobuyuki, NENNESMO, Inger, GILLBERG, Per-Göran et NORDBERG, Agneta, 2015. Visualization of regional tau deposits using 3H-THK5117 in Alzheimer brain tissue. In : *Acta Neuropathologica Communications* [en ligne]. 2 juillet 2015. Vol. 3. DOI 10.1186/s40478-015-0220-4. Disponible à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4489196/>.

LERCH, Jason P., PRUESSNER, Jens C., ZIJDENBOS, Alex, HAMPEL, Harald, TEIPEL, Stefan J. et EVANS, Alan C., 2005. Focal Decline of Cortical Thickness in Alzheimer's Disease Identified by Computational Neuroanatomy. In : *Cerebral Cortex*. 1 juillet 2005. Vol. 15, n° 7, p. 995-1001. DOI 10.1093/cercor/bhh200.

LERCH, Jason P., PRUESSNER, Jens, ZIJDENBOS, Alex P., COLLINS, D. Louis, TEIPEL, Stefan J., HAMPEL, Harald et EVANS, Alan C., 2008. Automated cortical thickness measurements from MRI can accurately separate Alzheimer's patients from normal elderly controls. In : *Neurobiology of Aging*. janvier 2008. Vol. 29, n° 1, p. 23-30. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.013.

LEVY-LAHAD, E., WASCO, W., POORKAJ, P., ROMANO, D. M., OSHIMA, J., PETTINGELL, W. H., YU, C. E., JONDRO, P. D., SCHMIDT, S. D. et WANG, K., 1995. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. In : *Science (New York, N.Y.)*. 18 août 1995. Vol. 269, n° 5226, p. 973-977.

LEVY, Raymond, 1994. Aging-Associated Cognitive Decline. In : *International Psychogeriatrics*. mars 1994. Vol. 6, n° 1, p. 63-68. DOI 10.1017/S1041610294001626.

LEWCZUK, Piotr, KORNHUBER, Johannes, VANDERSTICHELE, Hugo, VANMECHELEN, Eugene, ESSELMANN, Hermann, BIBL, Mirko, WOLF, Stefanie, OTTO, Markus, REULBACH, Udo, KÖLSCH, Heike, JESSEN, Frank, SCHRÖDER, Johannes, SCHÖNKNECHT, Peter, HAMPEL, Harald, PETERS, Oliver, WEIMER, Erik, PERNECZKY, Robert, JAHN, Holger, LUCKHAUS, Christian, LAMLA, Ulrich, SUPPRIAN, Tillmann, MALER, Juan Manuel et WILTFANG, Jens, 2008. Multiplexed quantification of dementia biomarkers in the CSF of patients with early dementias and MCI: a multicenter study. In : *Neurobiology of Aging*. juin 2008. Vol. 29, n° 6, p. 812-818. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2006.12.010.

LEWCZUK, Piotr, LELENTAL, Natalia, SPITZER, Philipp, MALER, Juan Manuel et KORNHUBER, Johannes, 2015. Amyloid- β 42/40 cerebrospinal fluid concentration ratio in the diagnostics of Alzheimer's disease: validation of two novel assays. In : *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2015. Vol. 43, n° 1, p. 183-191. DOI 10.3233/JAD-140771.

LEWIS, Jada et DICKSON, Dennis W., 2016a. Propagation of tau pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. In : *Acta Neuropathologica*. janvier 2016. Vol. 131, n° 1, p. 27-48. DOI 10.1007/s00401-015-1507-z.

LEWIS, Jada et DICKSON, Dennis W., 2016b. Propagation of tau pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. In : *Acta Neuropathologica*. janvier 2016. Vol. 131, n° 1, p. 27-48. DOI 10.1007/s00401-015-1507-z.

LEWIS, J., DICKSON, D. W., LIN, W. L., CHISHOLM, L., CORRAL, A., JONES, G., YEN, S. H., SAHARA, N., SKIPPER, L., YAGER, D., ECKMAN, C., HARDY, J., HUTTON, M. et MCGOWAN, E., 2001. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. In : *Science (New York, N.Y.)*. 24 août 2001. Vol. 293, n° 5534, p. 1487-1491. DOI 10.1126/science.1058189.

LI, Chuanming, ZHENG, Jian, WANG, Jian, GUI, Li et LI, Chuan, 2009a. An fMRI stroop task study of prefrontal cortical function in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. In : *Current Alzheimer Research*. décembre 2009. Vol. 6, n° 6, p. 525-530.

- LI, Chuanming, ZHENG, Jian, WANG, Jian, GUI, Li et LI, Chuan, 2009b. An fMRI stroop task study of prefrontal cortical function in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. In : *Current Alzheimer Research*. décembre 2009. Vol. 6, n° 6, p. 525-530.
- LIGUORI, C., STEFANI, A., SANCESARIO, G., SANCESARIO, G. M., MARCIANI, M. G. et PIERANTOZZI, M., 2015. CSF lactate levels, τ proteins, cognitive decline: a dynamic relationship in Alzheimer's disease. In : *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. juin 2015. Vol. 86, n° 6, p. 655-659. DOI 10.1136/jnnp-2014-308577.
- LING, Yan, MORGAN, Kevin et KALSHEKER, Noor, 2003. Amyloid precursor protein (APP) and the biology of proteolytic processing: relevance to Alzheimer's disease. In : *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. novembre 2003. Vol. 35, n° 11, p. 1505-1535.
- LI, Shi-Jiang, LI, Zhu, WU, Gaohong, ZHANG, Mei-Jie, FRAN CZAK, Malgorzata et ANTUONO, Piero G., 2002. Alzheimer Disease: evaluation of a functional MR imaging index as a marker. In : *Radiology*. octobre 2002. Vol. 225, n° 1, p. 253-259. DOI 10.1148/radiol.2251011301.
- LIU, Jieqiong, ZHANG, Xinqing, YU, Chunshui, DUAN, Yunyun, ZHUO, Junjie, CUI, Yue, LIU, Bing, LI, Kuncheng, JIANG, Tianzi et LIU, Yong, 2016. Impaired Parahippocampus Connectivity in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. In : *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2016. Vol. 49, n° 4, p. 1051-1064. DOI 10.3233/JAD-150727.
- LIU, Li, DROUET, Valerie, WU, Jessica W., WITTER, Menno P., SMALL, Scott A., CLELLAND, Catherine et DUFF, Karen, 2012. Trans-synaptic spread of tau pathology in vivo. In : *PloS One*. 2012. Vol. 7, n° 2, p. e31302. DOI 10.1371/journal.pone.0031302.
- LIU, Yawu, PAAJANEN, Teemu, ZHANG, Yi, WESTMAN, Eric, WAHLUND, Lars-Olof, SIMMONS, Andrew, TUNNARD, Catherine, SOBOW, Tomasz, MECOCCI, Patrizia, TSOLAKI, Magda, VELLAS, Bruno, MUEHLBOECK, Sebastian, EVANS, Alan, SPENGER, Christian, LOVESTONE, Simon, SOININEN, Hilka et ADDNEUROMED CONSORTIUM, 2011. Combination analysis of neuropsychological tests and structural MRI measures in differentiating AD, MCI and control groups--the AddNeuroMed study. In : *Neurobiology of Aging*. juillet 2011. Vol. 32, n° 7, p. 1198-1206. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2009.07.008.
- LOANE, David J., POCIVAVSEK, Ana, MOUSSA, Charbel E.-H., THOMPSON, Rachel, MATSUOKA, Yasuji, FADEN, Alan I., REBECK, G. William et BURNS, Mark P., 2009. Amyloid precursor protein secretases as therapeutic targets for traumatic brain injury. In : *Nature Medicine*. avril 2009. Vol. 15, n° 4, p. 377-379. DOI 10.1038/nm.1940.
- LOCKHART, A., LAMB, J. R., OSREDKAR, T., SUE, L. I., JOYCE, J. N., YE, L., LIBRI, V., LEPPERT, D. et BEACH, T. G., 2007. PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (A β) peptide-related cerebral amyloidosis. In : *Brain: A Journal of Neurology*. octobre 2007. Vol. 130, n° Pt 10, p. 2607-2615. DOI 10.1093/brain/awm191.
- LONDON, E. D., OHATA, M., TAKEI, H., FRENCH, A. W. et RAPOPORT, S. I., 1983. Regional cerebral metabolic rate for glucose in beagle dogs of different ages. In : *Neurobiology of Aging*. 1983. Vol. 4, n° 2, p. 121-126.
- LONG, Xiaojing, CHEN, Lifang, JIANG, Chunxiang, ZHANG, Lijuan et ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE, 2017. Prediction and classification of Alzheimer disease based on quantification of MRI deformation. In : *PloS One*. 2017. Vol. 12, n° 3, p. e0173372. DOI 10.1371/journal.pone.0173372.

- LOPEZ SALON, M., PASQUINI, L., BESIO MORENO, M., PASQUINI, J. M. et SOTO, E., 2003. Relationship between beta-amyloid degradation and the 26S proteasome in neural cells. In : *Experimental Neurology*. avril 2003. Vol. 180, n° 2, p. 131-143.
- LÓPEZ-TOLEDANO, Miguel A. et SHELANSKI, Michael L., 2007. Increased neurogenesis in young transgenic mice overexpressing human APP(Sw, Ind). In : *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. novembre 2007. Vol. 12, n° 3, p. 229-240.
- LOVELL, Mark A. et MARKESBERY, William R., 2001. Ratio of 8-Hydroxyguanine in Intact DNA to Free 8-Hydroxyguanine Is Increased in Alzheimer Disease Ventricular Cerebrospinal Fluid. In : *Archives of Neurology*. 1 mars 2001. Vol. 58, n° 3, p. 392-396. DOI 10.1001/archneur.58.3.392.
- LOVE, S., 2004. Contribution of cerebral amyloid angiopathy to Alzheimer's disease. In : *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. janvier 2004. Vol. 75, n° 1, p. 1-4.
- LOWE, S. L., BOWEN, D. M., FRANCIS, P. T. et NEARY, D., 1990. Ante mortem cerebral amino acid concentrations indicate selective degeneration of glutamate-enriched neurons in Alzheimer's disease. In : *Neuroscience*. 1 janvier 1990. Vol. 38, n° 3, p. 571-577. DOI 10.1016/0306-4522(90)90051-5.
- LOWE, Val J., CURRAN, Geoffry, FANG, Ping, LIESINGER, Amanda M., JOSEPHS, Keith A., PARISI, Joseph E., KANTARCI, Kejal, BOEVE, Bradley F., PANDEY, Mukesh K., BRUINSMA, Tyler, KNOPMAN, David S., JONES, David T., PETRUCELLI, Leonard, COOK, Casey N., GRAFF-RADFORD, Neill R., DICKSON, Dennis W., PETERSEN, Ronald C., JACK, Clifford R. et MURRAY, Melissa E., 2016. An autoradiographic evaluation of AV-1451 Tau PET in dementia. In : *Acta Neuropathologica Communications*. 2016. Vol. 4, p. 58. DOI 10.1186/s40478-016-0315-6.
- LUE, L. F., KUO, Y. M., ROHER, A. E., BRACHOVA, L., SHEN, Y., SUE, L., BEACH, T., KURTH, J. H., RYDEL, R. E. et ROGERS, J., 1999. Soluble amyloid beta peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease. In : *The American Journal of Pathology*. septembre 1999. Vol. 155, n° 3, p. 853-862.
- LUO, Y., BOLON, B., KAHN, S., BENNETT, B. D., BABU-KHAN, S., DENIS, P., FAN, W., KHA, H., ZHANG, J., GONG, Y., MARTIN, L., LOUIS, J. C., YAN, Q., RICHARDS, W. G., CITRON, M. et VASSAR, R., 2001. Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation. In : *Nature Neuroscience*. mars 2001. Vol. 4, n° 3, p. 231-232. DOI 10.1038/85059.
- LUSTIG, Cindy, SNYDER, Abraham Z., BHAKTA, Mehul, O'BRIEN, Katherine C., MCAVOY, Mark, RAICHLE, Marcus E., MORRIS, John C. et BUCKNER, Randy L., 2003. Functional deactivations: Change with age and dementia of the Alzheimer type. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 25 novembre 2003. Vol. 100, n° 24, p. 14504-14509. DOI 10.1073/pnas.2235925100.
- MACHULDA, M. M., WARD, H. A., BOROWSKI, B., GUNTER, J. L., CHA, R. H., O'BRIEN, P. C., PETERSEN, R. C., BOEVE, B. F., KNOPMAN, D., TANG-WAI, D. F., IVNIK, R. J., SMITH, G. E., TANGALOS, E. G. et JACK, C. R., 2003. Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. In : *Neurology*. 26 août 2003. Vol. 61, n° 4, p. 500-506.
- MAETZLER, Walter, LIEPELT, Inga, REIMOLD, Matthias, REISCHL, Gerald, SOLBACH, Christoph, BECKER, Clemens, SCHULTE, Claudia, LEYHE, Thomas, KELLER, Stefanie, MELMS, Arthur, GASSER, Thomas et BERG, Daniela, 2009. Cortical PIB binding in Lewy body disease is associated with Alzheimer-like characteristics. In : *Neurobiology of Disease*. avril 2009. Vol. 34, n° 1, p. 107-112. DOI 10.1016/j.nbd.2008.12.008.

- MAHLEY, R. W., 1988. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. In : *Science (New York, N.Y.)*. 29 avril 1988. Vol. 240, n° 4852, p. 622-630.
- MANN, D. M., YATES, P. O. et MARCYNIUK, B., 1984. A comparison of changes in the nucleus basalis and locus caeruleus in Alzheimer's disease. In : *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. février 1984. Vol. 47, n° 2, p. 201-203.
- MARIEN, Marc R., COLPAERT, Francis C. et ROSENQUIST, Alan C., 2004. Noradrenergic mechanisms in neurodegenerative diseases: a theory. In : *Brain Research. Brain Research Reviews*. avril 2004. Vol. 45, n° 1, p. 38-78. DOI 10.1016/j.brainresrev.2004.02.002.
- MARKESBERY, W. R. et LOVELL, M. A., 1998. Four-hydroxynonenal, a product of lipid peroxidation, is increased in the brain in Alzheimer's disease. In : *Neurobiology of Aging*. février 1998. Vol. 19, n° 1, p. 33-36.
- MARQUIÉ, Marta, NORMANDIN, Marc D., VANDERBURG, Charles R., COSTANTINO, Isabel M., BIEN, Elizabeth A., RYCINA, Lisa G., KLUNK, William E., MATHIS, Chester A., IKONOMOVIC, Milos D., DEBNATH, Manik L., VASDEV, Neil, DICKERSON, Bradford C., GOMPERS, Stephen N., GROWDON, John H., JOHNSON, Keith A., FROSCH, Matthew P., HYMAN, Bradley T. et GÓMEZ-ISLA, Teresa, 2015. Validating novel tau positron emission tomography tracer [F-18]-AV-1451 (T807) on postmortem brain tissue. In : *Annals of Neurology*. 1 novembre 2015. Vol. 78, n° 5, p. 787-800. DOI 10.1002/ana.24517.
- MARTIN, Ludovic, LATYPOVA, Xenia et TERRO, Faraj, 2011. Post-translational modifications of tau protein: implications for Alzheimer's disease. In : *Neurochemistry International*. mars 2011. Vol. 58, n° 4, p. 458-471. DOI 10.1016/j.neuint.2010.12.023.
- MARTORANA, Alessandro et KOCH, Giacomo, 2014. « Is dopamine involved in Alzheimer »s disease?'. In : *Frontiers in Aging Neuroscience* [en ligne]. 25 septembre 2014. Vol. 6. DOI 10.3389/fnagi.2014.00252. Disponible à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4174765/>.
- MARUYAMA, Masahiro, SHIMADA, Hitoshi, SUHARA, Tetsuya, SHINOTOH, Hitoshi, JI, Bin, MAEDA, Jun, ZHANG, Ming-Rong, TROJANOWSKI, John Q., LEE, Virginia M.-Y., ONO, Maiko, MASAMOTO, Kazuto, TAKANO, Harumasa, SAHARA, Naruhiko, IWATA, Nobuhisa, OKAMURA, Nobuyuki, FURUMOTO, Shozo, KUDO, Yukitsuka, CHANG, Qing, SAIDO, Takaomi C., TAKASHIMA, Akihiko, LEWIS, Jada, JANG, Ming-Kuei, AOKI, Ichio, ITO, Hiroshi et HIGUCHI, Makoto, 2013. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. In : *Neuron*. 18 septembre 2013. Vol. 79, n° 6, p. 1094-1108. DOI 10.1016/j.neuron.2013.07.037.
- MASLIAH, E., MALLORY, M., ALFORD, M., DETERESA, R., HANSEN, L. A., MCKEEL, D. W. et MORRIS, J. C., 2001. Altered expression of synaptic proteins occurs early during progression of Alzheimer's disease. In : *Neurology*. 9 janvier 2001. Vol. 56, n° 1, p. 127-129.
- MASLIAH, E., MALLORY, M., HANSEN, L., DETERESA, R., ALFORD, M. et TERRY, R., 1994. Synaptic and neuritic alterations during the progression of Alzheimer's disease. In : *Neuroscience Letters*. 6 juin 1994. Vol. 174, n° 1, p. 67-72.
- MASTERS, C L, MULTHAUP, G, SIMMS, G, POTTGIESSER, J, MARTINS, R N et BEYREUTHER, K, 1985. Neuronal origin of a cerebral amyloid: neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease contain the same protein as the amyloid of plaque cores and blood vessels. In : *The EMBO Journal*. novembre 1985. Vol. 4, n° 11, p. 2757-2763.

MASTERS, C. L., SIMMS, G., WEINMAN, N. A., MULTHAUP, G., MCDONALD, B. L. et BEYREUTHER, K., 1985. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. juin 1985. Vol. 82, n° 12, p. 4245-4249.

MATSUOKA, Y, PICCIANO, M, LA FRANCOIS, J et DUFF, K, 2001. Fibrillar β -amyloid evokes oxidative damage in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. In : *Neuroscience*. 14 juin 2001. Vol. 104, n° 3, p. 609-613. DOI 10.1016/S0306-4522(01)00115-4.

MATTHEWS, Kim L., CHEN, Christopher P. L.-H., ESIRI, Margaret M., KEENE, Janet, MINGER, Stephen L. et FRANCIS, Paul T., 2002. Noradrenergic changes, aggressive behavior, and cognition in patients with dementia. In : *Biological Psychiatry*. 1 mars 2002. Vol. 51, n° 5, p. 407-416.

MATTSSON, Niklas, LÖNNEBORG, Anders, BOCCARDI, Marina, BLENNOW, Kaj, HANSSON, Oskar et GENEVA TASK FORCE FOR THE ROADMAP OF ALZHEIMER'S BIOMARKERS, 2017. Clinical validity of cerebrospinal fluid A β 42, tau, and phospho-tau as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. In : *Neurobiology of Aging*. avril 2017. Vol. 52, p. 196-213. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.034.

MATTSSON, Niklas, ZETTERBERG, Henrik, HANSSON, Oskar, ANDREASEN, Niels, PARNETTI, Lucilla, JONSSON, Michael, HERUKKA, Sanna-Kaisa, VAN DER FLIER, Wiesje M., BLANKENSTEIN, Marinus A., EWERS, Michael, RICH, Kenneth, KAISER, Elmar, VERBEEK, Marcel, TSOLAKI, Magda, MULUGETA, Ezra, ROSÉN, Erik, AARSLAND, Dag, VISSER, Pieter Jelle, SCHRÖDER, Johannes, MARCUSSON, Jan, DE LEON, Mony, HAMPEL, Harald, SCHELTENS, Philip, PIRTILÄ, Tuula, WALLIN, Anders, JÖNHAGEN, Maria Erikdotter, MINTHON, Lennart, WINBLAD, Bengt et BLENNOW, Kaj, 2009. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. In : *JAMA*. 22 juillet 2009. Vol. 302, n° 4, p. 385-393. DOI 10.1001/jama.2009.1064.

MAZANETZ, Michael P. et FISCHER, Peter M., 2007. Untangling tau hyperphosphorylation in drug design for neurodegenerative diseases. In : *Nature Reviews. Drug Discovery*. juin 2007. Vol. 6, n° 6, p. 464-479. DOI 10.1038/nrd2111.

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. In : *Neurology*. juillet 1984. Vol. 34, n° 7, p. 939-944.

MCKHANN, Guy M., KNOPMAN, David S., CHERTKOW, Howard, HYMAN, Bradley T., JACK, Clifford R., KAWAS, Claudia H., KLUNK, William E., KOROSHETZ, Walter J., MANLY, Jennifer J., MAYEUX, Richard, MOHS, Richard C., MORRIS, John C., ROSSOR, Martin N., SCHELTENS, Philip, CARRILLO, Maria C., THIES, Bill, WEINTRAUB, Sandra et PHELPS, Creighton 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. In : *Alzheimer's & Dementia*. mai 2011. Vol. 7, n° 3, p. 263-269. DOI 10.1016/j.jalz.2011.03.005.

MCLEAN, C. A., CHERNY, R. A., FRASER, F. W., FULLER, S. J., SMITH, M. J., BEYREUTHER, K., BUSH, A. I. et MASTERS, C. L., 1999. Soluble pool of Abeta amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. In : *Annals of Neurology*. décembre 1999. Vol. 46, n° 6, p. 860-866.

MCNAUGHT, K. S., OLANOW, C. W., HALLIWELL, B., ISACSON, O. et JENNER, P., 2001. Failure of the ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease. In : *Nature Reviews. Neuroscience*. août 2001. Vol. 2, n° 8, p. 589-594. DOI 10.1038/35086067.

MEDINA, David, DETOLEDO-MORRELL, Leyla, URRESTA, Fabio, GABRIELI, John D. E., MOSELEY, Michael, FLEISCHMAN, Debra, BENNETT, David A., LEURGANS, Sue, TURNER, David A. et STEBBINS, Glenn T., 2006. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: A diffusion tensor imaging study. In : *Neurobiology of Aging*. mai 2006. Vol. 27, n° 5, p. 663-672. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.026.

MEVEL, K., GRASSIOT, B., CHÉTELAT, G., DEFER, G., DESGRANGES, B. et EUSTACHE, F., 2010. Le réseau cérébral par défaut : rôle cognitif et perturbations dans la pathologie. In : *Revue Neurologique*. 1 novembre 2010. Vol. 166, n° 11, p. 859-872. DOI 10.1016/j.neurol.2010.01.008.

MINOSHIMA, Satoshi, FOSTER, Norman L., SIMA, Anders A. F., FREY, Kirk A., ALBIN, Roger L. et KUHL, David E., 2001. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: Cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. In : *Annals of Neurology*. 1 septembre 2001. Vol. 50, n° 3, p. 358-365. DOI 10.1002/ana.1133.

MINOSHIMA, S., GIORDANI, B., BERENT, S., FREY, K. A., FOSTER, N. L. et KUHL, D. E., 1997. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. In : *Annals of Neurology*. juillet 1997. Vol. 42, n° 1, p. 85-94. DOI 10.1002/ana.410420114.

MIN, Sang-Won, CHO, Seo-Hyun, ZHOU, Yungui, SCHROEDER, Sebastian, HAROUTUNIAN, Vahram, SEELEY, William W., HUANG, Eric J., SHEN, Yong, MASLIAH, Eliezer, MUKHERJEE, Chandrani, MEYERS, David, COLE, Philip A., OTT, Melanie et GAN, Li, 2010. Acetylation of tau inhibits its degradation and contributes to tauopathy. In : *Neuron*. 23 septembre 2010. Vol. 67, n° 6, p. 953-966. DOI 10.1016/j.neuron.2010.08.044.

MINTUN, M. A., LAROSSA, G. N., SHELINE, Y. I., DENCE, C. S., LEE, S. Y., MACH, R. H., KLUNK, W. E., MATHIS, C. A., DEKOSKY, S. T. et MORRIS, J. C., 2006. [11C]PIB in a nondemented population Potential antecedent marker of Alzheimer disease. In : *Neurology*. 8 août 2006. Vol. 67, n° 3, p. 446-452. DOI 10.1212/01.wnl.0000228230.26044.a4.

MIZUKAMI, Katsuyoshi, IKONOMOVIC, Milos D, GRAYSON, Dennis R, SHEFFIELD, Roxanne et ARMSTRONG, David M, 1998. Immunohistochemical study of GABAA receptor $\alpha 1$ subunit in the hippocampal formation of aged brains with Alzheimer-related neuropathologic changes. In : *Brain Research*. 13 juillet 1998. Vol. 799, n° 1, p. 148-155. DOI 10.1016/S0006-8993(98)00437-5.

MOCHIZUKI, A., TAMAOKA, A., SHIMOHATA, A., KOMATSUZAKI, Y. et SHOJI, S., 2000. Abeta42-positive non-pyramidal neurons around amyloid plaques in Alzheimer's disease. In : *Lancet (London, England)*. 1 janvier 2000. Vol. 355, n° 9197, p. 42-43. DOI 10.1016/S0140-6736(99)04937-5.

MONTINE, Thomas J., NEELY, M. Diana, QUINN, Joseph F., BEAL, M. Flint, MARKESBERY, William R., ROBERTS, L. Jackson et MORROW, Jason D., 2002. Lipid peroxidation in aging brain and Alzheimer's disease. In : *Free Radical Biology & Medicine*. 1 septembre 2002. Vol. 33, n° 5, p. 620-626.

MONTINE, Thomas J., PHELPS, Creighton H., BEACH, Thomas G., BIGIO, Eileen H., CAIRNS, Nigel J., DICKSON, Dennis W., DUYCKAERTS, Charles, FROSCH, Matthew P., MASLIAH, Eliezer, MIRRA, Suzanne S., NELSON, Peter T., SCHNEIDER, Julie A., THAL, Dietmar Rudolf, TROJANOWSKI, John Q., VINTERS, Harry V. et HYMAN, Bradley T., 2012. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. In : *Acta Neuropathologica*. janvier 2012. Vol. 123, n° 1, p. 1-11. DOI 10.1007/s00401-011-0910-3.

MORADI, Elaheh, PEPE, Antonietta, GASER, Christian, HUTTUNEN, Heikki, TOHKA, Jussi et ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE, 2015. Machine learning framework for early MRI-based

Alzheimer's conversion prediction in MCI subjects. In : *NeuroImage*. 1 janvier 2015. Vol. 104, p. 398-412. DOI 10.1016/j.neuroimage.2014.10.002.

MORBELLI, Silvia, PICCARDO, Arnaldo, VILLAVECCHIA, Giampiero, DESSI, Barbara, BRUGNOLO, Andrea, PICCINI, Alessandra, CAROLI, Anna, FRISONI, Giovanni, RODRIGUEZ, Guido et NOBILI, Flavio, 2010. Mapping brain morphological and functional conversion patterns in amnesic MCI: a voxel-based MRI and FDG-PET study. In : *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. janvier 2010. Vol. 37, n° 1, p. 36-45. DOI 10.1007/s00259-009-1218-6.

MORI, Chica, SPOONER, Edward T., WISNIEWSKI, Krystyna E., WISNIEWSKI, Thomas M., YAMAGUCHI, Haruyasu, SAIDO, Takaom C., TOLAN, Dean R., SELKOE, Dennis J. et LEMERE, Cynthia A., 2002. Intraneuronal A β 42 accumulation in Down syndrome brain. In : *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis*. juin 2002. Vol. 9, n° 2, p. 88-102.

MOSCONI, Lisa, 2005. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. In : *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. avril 2005. Vol. 32, n° 4, p. 486-510. DOI 10.1007/s00259-005-1762-7.

MOSCONI, L., PERANI, D., SORBI, S., HERHOLZ, K., NACMIAS, B., HOLTHOFF, V., SALMON, E., BARON, J.-C., DE CRISTOFARO, M. T. R., PADOVANI, A., BORRONI, B., FRANCESCHI, M., BRACCO, L. et PUPI, A., 2004. MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. In : *Neurology*. 28 décembre 2004. Vol. 63, n° 12, p. 2332-2340.

MULLAN, M., BENNETT, C., FIGUEREDO, C., HUGHES, D., MANT, R., OWEN, M., WARREN, A., MCINNIS, M., MARSHALL, A. et LANTOS, P., 1995. Clinical features of early onset, familial Alzheimer's disease linked to chromosome 14. In : *American Journal of Medical Genetics*. 27 février 1995. Vol. 60, n° 1, p. 44-52. DOI 10.1002/ajmg.1320600109.

MÜLLER, Ulrike C. et ZHENG, Hui, 2012. Physiological functions of APP family proteins. In : *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. février 2012. Vol. 2, n° 2, p. a006288. DOI 10.1101/cshperspect.a006288.

MURPHY, M. Paul et LEVINE III, Harry, 2010. Alzheimer's disease and the amyloid- β peptide. In : *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010. Vol. 19, n° 1, p. 311-323.

MURRAY, A. M., WEIHMUELLER, F. B., MARSHALL, J. F., HURTIG, H. I., GOTTLIEB, G. L. et JOYCE, J. N., 1995. Damage to dopamine systems differs between Parkinson's disease and Alzheimer's disease with parkinsonism. In : *Annals of Neurology*. mars 1995. Vol. 37, n° 3, p. 300-312. DOI 10.1002/ana.410370306.

MURRAY, Melissa E., GRAFF-RADFORD, Neill R., ROSS, Owen A., PETERSEN, Ronald C., DUARA, Ranjan et DICKSON, Dennis W., 2011a. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. In : *The Lancet. Neurology*. septembre 2011. Vol. 10, n° 9, p. 785-796. DOI 10.1016/S1474-4422(11)70156-9.

MURRAY, Melissa E., GRAFF-RADFORD, Neill R., ROSS, Owen A., PETERSEN, Ronald C., DUARA, Ranjan et DICKSON, Dennis W., 2011b. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. In : *The Lancet. Neurology*. septembre 2011. Vol. 10, n° 9, p. 785-796. DOI 10.1016/S1474-4422(11)70156-9.

NAERT, G. et RIVEST, S., 2011. The role of microglial cell subsets in Alzheimer's disease. In : *Current Alzheimer Research*. mars 2011. Vol. 8, n° 2, p. 151-155.

- NAKAMURA, S., TAMAOKA, A., SAWAMURA, N., KIATIPATTANASAKUL, W., NAKAYAMA, H., SHOJI, S., YOSHIKAWA, Y. et DOI, K., 1997. Deposition of amyloid beta protein (A beta) subtypes [A beta 40 and A beta 42(43)] in canine senile plaques and cerebral amyloid angiopathy. In : *Acta Neuropathologica*. octobre 1997. Vol. 94, n° 4, p. 323-328.
- NAKANISHI, H., AMANO, T., SASTRADIPURA, D. F., YOSHIMINE, Y., TSUKUBA, T., TANABE, K., HIROTSU, I., OHONO, T. et YAMAMOTO, K., 1997. Increased expression of cathepsins E and D in neurons of the aged rat brain and their colocalization with lipofuscin and carboxy-terminal fragments of Alzheimer amyloid precursor protein. In : *Journal of Neurochemistry*. février 1997. Vol. 68, n° 2, p. 739-749.
- NAKAYAMA, Hiroyuki, UCHIDA, Kazuyuki et DOI, Kunio, 2004. A comparative study of age-related brain pathology--are neurodegenerative diseases present in nonhuman animals ? In : *Medical Hypotheses*. 2004. Vol. 63, n° 2, p. 198-202. DOI 10.1016/j.mehy.2003.12.047.
- NALBANTOGLU, J., GILFIX, B. M., BERTRAND, P., ROBITAILLE, Y., GAUTHIER, S., ROSENBLATT, D. S. et POIRIER, J., 1994. Predictive value of apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease: results of an autopsy series and an analysis of several combined studies. In : *Annals of Neurology*. décembre 1994. Vol. 36, n° 6, p. 889-895. DOI 10.1002/ana.410360614.
- NEILSON, Jacqueline C., HART, Benjamin L., CLIFF, Kelly D. et RUEHL, William W., 2001. Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 juin 2001. Vol. 218, n° 11, p. 1787-1791. DOI 10.2460/javma.2001.218.1787.
- NELSON, Aaron P. et O'CONNOR, Margaret G., 2008. Mild cognitive impairment: a neuropsychological perspective. In : *CNS spectrums*. janvier 2008. Vol. 13, n° 1, p. 56-64.
- NESTOR, Peter J., FRYER, Tim D., SMIELEWSKI, Peter et HODGES, John R., 2003. Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. In : *Annals of Neurology*. septembre 2003. Vol. 54, n° 3, p. 343-351. DOI 10.1002/ana.10669.
- NESTOR, Sean M., RUPSINGH, Raul, BORRIE, Michael, SMITH, Matthew, ACCOMAZZI, Vittorio, WELLS, Jennie L., FOGARTY, Jennifer et BARTHA, Robert, 2008. Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. In : *Brain*. septembre 2008. Vol. 131, n° 9, p. 2443-2454. DOI 10.1093/brain/awn146.
- NIELSEN, Henrietta M., VEERHUIS, Robert, HOLMQVIST, Bo et JANCIAUSKIENE, Sabina, 2009. Binding and uptake of A beta1-42 by primary human astrocytes in vitro. In : *Glia*. juillet 2009. Vol. 57, n° 9, p. 978-988. DOI 10.1002/glia.20822.
- NI, Ruiqing, GILLBERG, Per-Göran, BERGFORS, Assar, MARUTLE, Amelia et NORDBERG, Agneta, 2013. Amyloid tracers detect multiple binding sites in Alzheimer's disease brain tissue. In : *Brain: A Journal of Neurology*. juillet 2013. Vol. 136, n° Pt 7, p. 2217-2227. DOI 10.1093/brain/awt142.
- NOBILI, Annalisa, LATAGLIATA, Emanuele Claudio, VISCOMI, Maria Teresa, CAVALLUCCI, Virve, CUTULI, Debora, GIACOVAZZO, Giacomo, KRASHIA, Paraskevi, RIZZO, Francesca Romana, MARINO, Ramona, FEDERICI, Mauro, BARTOLO, Paola De, AVERSA, Daniela, DELL'ACQUA, Maria Concetta, CORDELLA, Alberto, SANCANDI, Marco, KELLER, Flavio, PETROSINI, Laura, PUGLISI-ALLEGRA, Stefano, MERCURI, Nicola Biagio, COCCURELLO, Roberto, BERRETTA, Nicola et D'AMELIO, Marcello, 2017. Dopamine neuronal loss contributes to memory and reward dysfunction in a model of Alzheimer's disease. In : *Nature Communications*. 3 avril 2017. Vol. 8, p. ncomms14727. DOI 10.1038/ncomms14727.

NOBILI, Flavio et MORBELLI, Silvia, 2010. [18F]FDG-PET as a Biomarker for Early Alzheimer's Disease. In : *The Open Nuclear Medicine Journal* [en ligne]. 6 mai 2010. Vol. 2, n° 1. [Consulté le 29 mai 2017]. Disponible à l'adresse : <https://benthamopen.com/ABSTRACT/TONMEDJ-2-46>.

NOH, Daji, CHOI, Sooyoung, CHOI, Hojung, LEE, Youngwon et LEE, Kija, 2017. Evaluation of interthalamic adhesion size as an indicator of brain atrophy in dogs with and without cognitive dysfunction: NOH ET AL . In : *Veterinary Radiology & Ultrasound* [en ligne]. 13 juillet 2017. [Consulté le 28 juillet 2017]. DOI 10.1111/vru.12528. Disponible à l'adresse : <http://doi.wiley.com/10.1111/vru.12528>.

NUSSBAUM, Justin M., SCHILLING, Stephan, CYNIS, Holger, SILVA, Antonia, SWANSON, Eric, WANGSANUT, Tanaporn, TAYLER, Kaycie, WILTGEN, Brian, HATAMI, Asa, RÖNICKE, Raik, REYMANN, Klaus, HUTTER-PAIER, Birgit, ALEXANDRU, Anca, JAGLA, Wolfgang, GRAUBNER, Sigrid, GLABE, Charles G., DEMUTH, Hans-Ulrich et BLOOM, George S., 2012. Prion-like behaviour and tau-dependent cytotoxicity of pyroglutamylated amyloid- β . In : *Nature*. 2 mai 2012. Vol. 485, n° 7400, p. 651-655. DOI 10.1038/nature11060.

NUSSBAUM, Justin M., SEWARD, Matthew E. et BLOOM, George S., 2013. Alzheimer disease. In : *Prion*. 1 janvier 2013. Vol. 7, n° 1, p. 14-19. DOI 10.4161/pri.22118.

O'BANION, M. Kerry, COLEMAN, Paul D. et CALLAHAN, Linda M., 1994. Regional neuronal loss in aging and Alzheimer's disease: a brief review. In : *Seminars in Neuroscience*. 1 octobre 1994. Vol. 6, n° 5, p. 307-314. DOI 10.1006/smns.1994.1039.

O'BRIEN, Richard J. et WONG, Philip C., 2011. Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease. In : *Annual review of neuroscience*. 2011. Vol. 34, p. 185-204. DOI 10.1146/annurev-neuro-061010-113613.

OHNISHI, T., MATSUDA, H., TABIRA, T., ASADA, T. et UNO, M., 2001. Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: is Alzheimer disease an exaggerated aging process? In : *AJNR. American journal of neuroradiology*. octobre 2001. Vol. 22, n° 9, p. 1680-1685.

OHNO, Masuo, COLE, Sarah L., YASVOINA, Marina, ZHAO, Jie, CITRON, Martin, BERRY, Robert, DISTERHOFT, John F. et VASSAR, Robert, 2007. BACE1 gene deletion prevents neuron loss and memory deficits in 5XFAD APP/PS1 transgenic mic. In : *Neurobiology of disease*. avril 2007. Vol. 26, n° 1, p. 134-145. DOI 10.1016/j.nbd.2006.12.008.

OKAMURA, Nobuyuki, FURUMOTO, Shozo, FODERO-TAVOLETTI, Michelle T., MULLIGAN, Rachel S., HARADA, Ryuichi, YATES, Paul, PEJOSKA, Svetlana, KUDO, Yukitsuka, MASTERS, Colin L., YANAI, Kazuhiko, ROWE, Christopher C. et VILLEMAGNE, Victor L., 2014. Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using 18F-THK5105 PET. In : *Brain: A Journal of Neurology*. juin 2014. Vol. 137, n° Pt 6, p. 1762-1771. DOI 10.1093/brain/awu064.

OLABARRIA, Markel, NORISTANI, Harun N., VERKHRATSKY, Alexei et RODRÍGUEZ, José J., 2010. Concomitant astroglial atrophy and astrogliosis in a triple transgenic animal model of Alzheimer's disease. In : *Glia*. 1 mai 2010. Vol. 58, n° 7, p. 831-838. DOI 10.1002/glia.20967.

OLSSON, Bob, LAUTNER, Ronald, ANDREASSON, Ulf, ÖHRFELT, Annika, PORTELIUS, Erik, BJERKE, Maria, HÖLTTÄ, Mikko, ROSÉN, Christoffer, OLSSON, Caroline, STROBEL, Gabrielle, WU, Elizabeth, DAKIN, Kelly, PETZOLD, Max, BLENNOW, Kaj et ZETTERBERG, Henrik, 2016. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. In : *The Lancet. Neurology*. juin 2016. Vol. 15, n° 7, p. 673-684. DOI 10.1016/S1474-4422(16)00070-3.

ONO, Maiko, SAHARA, Naruhiko, KUMATA, Katsushi, JI, Bin, NI, Ruiqing, KOGA, Shunsuke, DICKSON, Dennis W., TROJANOWSKI, John Q., LEE, Virginia M.-Y., YOSHIDA, Mari, HOZUMI, Isao, YOSHIYAMA, Yasumasa, VAN SWIETEN, John C., NORDBERG, Agneta, SUHARA, Tetsuya, ZHANG, Ming-Rong et HIGUCHI, Makoto, 2017. Distinct binding of PET ligands PBB3 and AV-1451 to tau fibril strains in neurodegenerative tauopathies. In : *Brain: A Journal of Neurology*. 1 mars 2017. Vol. 140, n° 3, p. 764-780. DOI 10.1093/brain/aww339.

OPII, Wycliffe O., JOSHI, Gururaj, HEAD, Elizabeth, MILGRAM, N. William, MUGGENBURG, Bruce A., KLEIN, Jon B., PIERCE, William M., COTMAN, Carl W. et BUTTERFIELD, D. Allan, 2008. Proteomic identification of brain proteins in the canine model of human aging following a long-term treatment with antioxidants and a program of behavioral enrichment: Relevance to Alzheimer's disease. In : *Neurobiology of Aging*. janvier 2008. Vol. 29, n° 1, p. 51-70. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.012.

OSELLA, Maria Cristina, RE, Giovanni, ODORE, Rosangela, GIRARDI, Carlo, BADINO, Paola, BARBERO, Raffaella et BERGAMASCO, Luciana, 2007. Canine cognitive dysfunction syndrome: Prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical. In : *Applied Animal Behaviour Science*. juillet 2007. Vol. 105, n° 4, p. 297-310. DOI 10.1016/j.applanim.2006.11.007.

OSSENKOPPELE, Rik, JANSEN, Willemijn J., RABINOVICI, Gil D., KNOL, Dirk L., FLIER, Wiesje M. van der, BERCKEL, Bart N. M. van, SCHELTENS, Philip, VISSER, Pieter Jelle, VERFAILLIE, Sander C. J., ZWAN, Marissa D., ADRIAANSE, Sofie M., LAMMERTSMA, Adriaan A., BARKHOF, Frederik, JAGUST, William J., MILLER, Bruce L., ROSEN, Howard J., LANDAU, Susan M., VILLEMAGNE, Victor L., ROWE, Christopher C., LEE, Dong Y., NA, Duk L., SEO, Sang W., SARAZIN, Marie, ROE, Catherine M., SABRI, Osama, BARTHEL, Henryk, KOGLIN, Norman, HODGES, John, LEYTON, Cristian E., VANDENBERGHE, Rik, LAERE, Koen van, DRZEZGA, Alexander, FORSTER, Stefan, GRIMMER, Timo, SÁNCHEZ-JUAN, Pascual, CARRIL, Jose M., MOK, Vincent, CAMUS, Vincent, KLUNK, William E., COHEN, Ann D., MEYER, Philipp T., HELLWIG, Sabine, NEWBERG, Andrew, FREDERIKSEN, Kristian S., FLEISHER, Adam S., MINTUN, Mark A., WOLK, David A., NORDBERG, Agneta, RINNE, Juha O., CHÉTELAT, Gaël, LLEO, Alberto, BLESA, Rafael, FORTEA, Juan, MADSEN, Karine, RODRIGUE, Karen M. et BROOKS, David J., 2015. Prevalence of Amyloid PET Positivity in Dementia Syndromes: A Meta-analysis. In : *JAMA*. 19 mai 2015. Vol. 313, n° 19, p. 1939-1950. DOI 10.1001/jama.2015.4669.

OSSENKOPPELE, Rik, SCHONHAUT, Daniel R., SCHÖLL, Michael, LOCKHART, Samuel N., AYAKTA, Nagehan, BAKER, Suzanne L., O'NEIL, James P., JANABI, Mustafa, LAZARIS, Andreas, CANTWELL, Averill, VOGEL, Jacob, SANTOS, Miguel, MILLER, Zachary A., BETTCHER, Brianne M., VOSSEL, Keith A., KRAMER, Joel H., GORNO-TEMPINI, Maria L., MILLER, Bruce L., JAGUST, William J. et RABINOVICI, Gil D., 2016. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. In : *Brain*. mai 2016. Vol. 139, n° 5, p. 1551-1567. DOI 10.1093/brain/aww027.

ÖST, M., NYLÉN, K., CSAJBOK, L., ÖHRFELT, A. Olsson, TULLBERG, M., WIKKELSÖ, C., NELLGÅRD, P., ROSENGREN, L., BLENNOW, K. et NELLGÅRD, B., 2006. Initial CSF total tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. In : *Neurology*. 14 novembre 2006. Vol. 67, n° 9, p. 1600-1604. DOI 10.1212/01.wnl.0000242732.06714.0f.

OTVOS, L., 1994. Monoclonal Antibody PHF-1 Recognizes Tau Protein Phosphorylated at Serine Residues 396 and 404. In : *PubMed Journals* [en ligne]. 15 décembre 1994. [Consulté le 21 octobre 2017]. Disponible à l'adresse : <https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/7534834/>.

OZAWA, Makiko, CHAMBERS, James K., UCHIDA, Kazuyuki et NAKAYAMA, Hiroyuki, 2016. The Relation between canine cognitive dysfunction and age-related brain lesions. In : *The Journal of Veterinary Medical Science*. 1 juillet 2016. Vol. 78, n° 6, p. 997-1006. DOI 10.1292/jvms.15-0624.

PADURARIU, Manuela, CIOBICA, Alin, MAVROUDIS, Ioannis, FOTIOU, Dimitrios et BALOYANNIS, Stavros, 2012. Hippocampal neuronal loss in the CA1 and CA3 areas of Alzheimer's disease patients. In : *Psychiatria Danubina*. juin 2012. Vol. 24, n° 2, p. 152-158.

PALMER, A. M., FRANCIS, P. T., BENTON, J. S., SIMS, N. R., MANN, D. M., NEARY, D., SNOWDEN, J. S. et BOWEN, D. M., 1987. Presynaptic serotonergic dysfunction in patients with Alzheimer's disease. In : *Journal of Neurochemistry*. janvier 1987. Vol. 48, n° 1, p. 8-15.

PANEGYRES, Peter K., ROGERS, Jeffrey M., MCCARTHY, Michael, CAMPBELL, Andrew et WU, Jing Shan, 2009. Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography in the differential diagnosis of early-onset dementia: a prospective, community-based study. In : *BMC Neurology*. 2009. Vol. 9, p. 41. DOI 10.1186/1471-2377-9-41.

PAN, Hongyu, WANG, Dongpi, ZHANG, Xiaoqin, ZHOU, Dongming, ZHANG, Heng, QIAN, Qi, HE, Xiao, LIU, Zhaoling, LIU, Yunjin, ZHENG, Tingting, ZHANG, Ling, WANG, Mingkai et SUN, Binggui, 2016. Amyloid β Is Not the Major Factor Accounting for Impaired Adult Hippocampal Neurogenesis in Mice Overexpressing Amyloid Precursor Protein. In : *Stem Cell Reports*. 11 octobre 2016. Vol. 7, n° 4, p. 707-718. DOI 10.1016/j.stemcr.2016.08.019.

PAPAIOANNOU, Nikolaos, TOOTEN, Peter CJ, VAN EDEREN, Anne Marie, BOHL, Jurgen RE, ROFINA, Jaime, TSANGARIS, Thomas et GRUYS, Erik, 2001. Immunohistochemical investigation of the brain of aged dogs. I. Detection of neurofibrillary tangles and of 4-hydroxynonenal protein, an oxidative damage product, in senile plaques. In : *Amyloid*. 2001. Vol. 8, n° 1, p. 11-21.

PARK, Jong-Yun, NA, Han Kyu, KIM, Sungsoo, KIM, Hyunwook, KIM, Hee Jin, SEO, Sang Won, NA, Duk L., HAN, Cheol E., SEONG, Joon-Kyung et ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE, 2017. Robust Identification of Alzheimer's Disease subtypes based on cortical atrophy patterns. In : *Scientific Reports*. 9 mars 2017. Vol. 7, p. 43270. DOI 10.1038/srep43270.

PARNETTI, L., GAITI, A., POLIDORI, M. C., BRUNETTI, M., PALUMBO, B., CHIONNE, F., CADINI, D., CECCHETTI, R. et SENIN, U., 1995. Increased cerebrospinal fluid pyruvate levels in Alzheimer's disease. In : *Neuroscience Letters*. 27 octobre 1995. Vol. 199, n° 3, p. 231-233. DOI 10.1016/0304-3940(95)12058-C.

PARNETTI, L., REBOLDI, G. P. et GALLAI, V., 2000. Cerebrospinal fluid pyruvate levels in Alzheimer's disease and vascular dementia. In : *Neurology*. 8 février 2000. Vol. 54, n° 3, p. 735-737.

PATWARDHAN, Meenal B., MCCRORY, Douglas C., MATCHAR, David B., SAMSA, Gregory P. et RUTSCHMANN, Olivier T., 2004. Alzheimer disease: operating characteristics of PET--a meta-analysis. In : *Radiology*. avril 2004. Vol. 231, n° 1, p. 73-80. DOI 10.1148/radiol.2311021620.

PEERAER, Eve, BOTTELBERGS, Astrid, VAN KOLEN, Kristof, STANCU, Ilie-Cosmin, VASCONCELOS, Bruno, MAHIEU, Michel, DUYTSCHAEVER, Hilde, VER DONCK, Luc, TORREMANS, An, SLUYDTS, Ellen, VAN ACKER, Nathalie, KEMP, John A., MERCKEN, Marc, BRUNDEN, Kurt R., TROJANOWSKI, John Q., DEWACHTER, Ilse, LEE, Virginia M. Y. et MOECHARS, Diederik, 2015. Intracerebral injection of preformed synthetic tau fibrils initiates widespread tauopathy and neuronal loss in the brains of tau transgenic mice. In : *Neurobiology of Disease*. janvier 2015. Vol. 73, p. 83-95. DOI 10.1016/j.nbd.2014.08.032.

PEKCEC, Anton, BAUMGÄRTNER, Wolfgang, BANKSTAHL, Jens P., STEIN, Veronika M. et POTSCHKA, Heidrun, 2008. Effect of aging on neurogenesis in the canine brain. In : *Aging Cell*. juin 2008. Vol. 7, n° 3, p. 368-374. DOI 10.1111/j.1474-9726.2008.00392.x.

PENNANEN, Corina, KIVIPELTO, Miia, TUOMAINEN, Susanna, HARTIKAINEN, Päivi, HÄNNINEN, Tuomo, LAAKSO, Mikko P, HALLIKAINEN, Merja, VANHANEN, Matti, NISSINEN, Aulikki, HELKALA, Eeva-Liisa, VAINIO, Pauli, VANNINEN, Ritva, PARTANEN, Kaarina et SOININEN, Hilka, 2004. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. In : *Neurobiology of Aging*. mars 2004. Vol. 25, n° 3, p. 303-310. DOI 10.1016/S0197-4580(03)00084-8.

PENNANEN, C, TESTA, C, LAAKSO, M, HALLIKAINEN, M, HELKALA, E, HANNINEN, T, KIVIPELTO, M, KONONEN, M, NISSINEN, A, TERVO, S, VANHANEN, M, VANNINEN, R, FRISONI, G et SOININEN, H, 2005. A voxel based morphometry study on mild cognitive impairment. In : *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. janvier 2005. Vol. 76, n° 1, p. 11-14. DOI 10.1136/jnnp.2004.035600.

PEREMANS, Kathelijne, AUDENAERT, Kurt, BLANCKAERT, Peter, JACOBS, Filip, COOPMAN, Frank, VERSCHOOTEN, Francis, VAN BREE, Henri, VAN HEERINGEN, Cornelis, MERTENS, John, SLEGGERS, Guido et DIERCKX, Rudi, 2002. Effects of aging on brain perfusion and serotonin-2A receptor binding in the normal canine brain measured with single photon emission tomography. In : *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1 décembre 2002. Vol. 26, n° 7, p. 1393-1404. DOI 10.1016/S0278-5846(02)00306-8.

PERL, Daniel P., 2010. Neuropathology of Alzheimer's Disease. In : *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*. janvier 2010. Vol. 77, n° 1, p. 32-42. DOI 10.1002/msj.20157.

PERRY, E. K., MORRIS, C. M., COURT, J. A., CHENG, A., FAIRBAIRN, A. F., MCKEITH, I. G., IRVING, D., BROWN, A. et PERRY, R. H., 1995. Alteration in nicotine binding sites in Parkinson's disease, Lewy body dementia and Alzheimer's disease: possible index of early neuropathology. In : *Neuroscience*. janvier 1995. Vol. 64, n° 2, p. 385-395.

PERRY, Elaine K., JOHNSON, Mary, EKONOMOU, Antigoni, PERRY, Robert H., BALLARD, Clive et ATTEMS, Johannes, 2012. Neurogenic abnormalities in Alzheimer's disease differ between stages of neurogenesis and are partly related to cholinergic pathology. In : *Neurobiology of Disease*. août 2012. Vol. 47, n° 2, p. 155-162. DOI 10.1016/j.nbd.2012.03.033.

PERRY, Elaine K., PERRY, R. H., BLESSED, G. et TOMLINSON, B. E., 1978. Changes in Brain Cholinesterases in Senile Dementia of Alzheimer Type. In : *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 1 juillet 1978. Vol. 4, n° 4, p. 273-277. DOI 10.1111/j.1365-2990.1978.tb00545.x.

PERRY, Robert H., BLESSED, Garry, PERRY, Elaine K. et TOMLINSON, Bernard E., 1980. HISTOCHEMICAL OBSERVATIONS ON CHOLINESTERASE ACTIVITIES IN THE BRAINS OF ELDERLY NORMAL AND DEMENTED (ALZHEIMER-TYPE) PATIENTS. In : *Age and Ageing*. 1 février 1980. Vol. 9, n° 1, p. 9-16. DOI 10.1093/ageing/9.1.9.

PETERSEN, R. C., 2004. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. In : *Journal of Internal Medicine*. septembre 2004. Vol. 256, n° 3, p. 183-194. DOI 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x.

PETERSEN, Ronald C., SMITH, Glenn E., WARING, Stephen C., IVNIK, Robert J., TANGALOS, Eric G. et KOKMEN, Emre, 1999. Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. In : *Archives of Neurology*. 1 mars 1999. Vol. 56, n° 3, p. 303-308. DOI 10.1001/archneur.56.3.303.

PFLANZNER, Thorsten, PETSCH, Benjamin, ANDRÉ-DOHMEN, Bettina, MÜLLER-SCHIFFMANN, Andreas, TSCHICKARDT, Sabrina, WEGGEN, Sascha, STITZ, Lothar, KORTH, Carsten et PIETRZIK, Claus U., 2012. Cellular prion protein participates in amyloid- β transcytosis across the blood-brain barrier. In : *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. avril 2012. Vol. 32, n° 4, p. 628-632. DOI 10.1038/jcbfm.2012.7.

PIHLAJAMÄKI, Maija, DEPEAU, Kristina M., BLACKER, Deborah et SPERLING, Reisa A., 2008. Impaired medial temporal repetition suppression is related to failure of parietal deactivation in Alzheimer disease. In : *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. avril 2008. Vol. 16, n° 4, p. 283-292. DOI 10.1097/JGP.0b013e318162a0a9.

PIHLAJAMÄKI, Maija, JAUHAINEN, Anne M. et SOININEN, Hilka, 2009. Structural and functional MRI in mild cognitive impairment. In : *Current Alzheimer Research*. avril 2009. Vol. 6, n° 2, p. 179-185.

PIKE, Christian, CUMMINGS, Brian et W. COTMAN, Carl, 1995. Pike CJ, Cummings BJ, Cotman CW. Early association of reactive astrocytes with senile plaques in Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 132: 172-179. In : *Experimental neurology*. 1 mai 1995. Vol. 132, p. 172-9. DOI 10.1016/0014-4886(95)90022-5.

PILEGAARD, Anders M., BERENDT, Mette, HOLST, Pernille, MØLLER, Arne et MCEVOY, Fintan J., 2017. Effect of Skull Type on the Relative Size of Cerebral Cortex and Lateral Ventricles in Dogs. In : *Frontiers in Veterinary Science*. 2017. Vol. 4, p. 30. DOI 10.3389/fvets.2017.00030.

POOLER, Amy M, POLYDORO, Manuela, MAURY, Eduardo A, NICHOLLS, Samantha B, REDDY, Snigdha M, WEGMANN, Susanne, WILLIAM, Christopher, SAQRAN, Lubna, CAGSAL-GETKIN, Ozge, PITSTICK, Rose, BEIER, David R, CARLSON, George A, SPIRES-JONES, Tara L et HYMAN, Bradley T, 2015. Amyloid accelerates tau propagation and toxicity in a model of early Alzheimer's disease. In : *Acta Neuropathologica Communications* [en ligne]. 24 mars 2015. Vol. 3. DOI 10.1186/s40478-015-0199-x. Disponible à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4371800/>.

POP, Viorela, HEAD, Elizabeth, BERCHTOLD, Nicole C., GLABE, Charles G., STUDZINSKI, Christa M., WEIDNER, Adam M., MURPHY, M. Paul et COTMAN, Carl W., 2012. A β aggregation profiles and shifts in APP processing favor amyloidogenesis in canines. In : *Neurobiology of aging*. janvier 2012. Vol. 33, n° 1, p. 108-120. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.008.

PORTELIUS, Erik, WESTMAN-BRINKMALM, Ann, ZETTERBERG, Henrik et BLENNOW, Kaj, 2006. Determination of beta-amyloid peptide signatures in cerebrospinal fluid using immunoprecipitation-mass spectrometry. In : *Journal of Proteome Research*. avril 2006. Vol. 5, n° 4, p. 1010-1016. DOI 10.1021/pr050475v.

PORZIG, Robert, SINGER, David et HOFFMANN, Ralf, 2007. Epitope mapping of mAbs AT8 and Tau5 directed against hyperphosphorylated regions of the human tau protein. In : *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 29 juin 2007. Vol. 358, n° 2, p. 644-649. DOI 10.1016/j.bbrc.2007.04.187.

PRINCE, M., WIMO, A. et GUERCHET, M., 2015. *Rapport Mondial Alzheimer 2015 : L'impact global des démences* [en ligne]. S.I. Alzheimer's Disease International. [Consulté le 10 septembre 2017]. Disponible à l'adresse : <https://www.alz.co.uk/sites/default/files/pdfs/world-alzheimer-report-2015-summary-sheet-french.pdf>.

PRIOR, R., D'URSO, D., FRANK, R., PRIKULIS, I. et PAVLAKOVIC, G., 1996. Loss of vessel wall viability in cerebral amyloid angiopathy. In : *Neuroreport*. 31 janvier 1996. Vol. 7, n° 2, p. 562-564.

PROCTER, A. W., PALMER, A. M., FRANCIS, P. T., LOWE, S. L., NEARY, D., MURPHY, E., DOSHI, R. et BOWEN, D. M., 1988. Evidence of Glutamatergic Denervation and Possible Abnormal Metabolism in Alzheimer's Disease. In : *Journal of Neurochemistry*. 1 mars 1988. Vol. 50, n° 3, p. 790-802. DOI 10.1111/j.1471-4159.1988.tb02983.x.

PUGLIESE, Marco, CARRASCO, Josep Lluís, ANDRADE, Carmen, MAS, Ernesto, MASCORT, Joan et MAHY, Nicole, 2005. Severe cognitive impairment correlates with higher cerebrospinal fluid levels of lactate

and pyruvate in a canine model of senile dementia. In : *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1 mai 2005. Vol. 29, n° 4, p. 603-610. DOI 10.1016/j.pnpbp.2005.01.017.

PUGLIESE, Marco, CARRASCO, Josep Lluís, GOMEZ-ANSON, Beatriz, ANDRADE, Carmen, ZAMORA, Angels, RODRÍGUEZ, Manuel José, MASCORT, Joan et MAHY, Nicole, 2010. Magnetic resonance imaging of cerebral involuntional changes in dogs as markers of aging: An innovative tool adapted from a human visual rating scale. In : *The Veterinary Journal*. 1 novembre 2010. Vol. 186, n° 2, p. 166-171. DOI 10.1016/j.tvjl.2009.08.009.

PUGLIESE, Marco, GANGITANO, Carlo, CECCARIGLIA, Sabrina, CARRASCO, Josep Lluís, DEL FÀ, Aurora, RODRÍGUEZ, Manuel José, MICHETTI, Fabrizio, MASCORT, Joan et MAHY, Nicole, 2007. Canine cognitive dysfunction and the cerebellum: acetylcholinesterase reduction, neuronal and glial changes. In : *Brain Research*. 30 mars 2007. Vol. 1139, p. 85-94. DOI 10.1016/j.brainres.2006.12.090.

PUGLIESE, Marco, GELOSO, Maria Concetta, CARRASCO, Josep Lluís, MASCORT, Joan, MICHETTI, Fabrizio et MAHY, Nicole, 2006. Canine cognitive deficit correlates with diffuse plaque maturation and S100beta (-) astrocytosis but not with insulin cerebrospinal fluid level. In : *Acta Neuropathologica*. juin 2006. Vol. 111, n° 6, p. 519-528. DOI 10.1007/s00401-006-0052-1.

PUGLIESE, Marco, MASCORT, Joan, MAHY, Nicole et FERRER, Isidro, 2006. Diffuse beta-amyloid plaques and hyperphosphorylated tau are unrelated processes in aged dogs with behavioral deficits. In : *Acta Neuropathologica*. 1 août 2006. Vol. 112, n° 2, p. 175-183. DOI 10.1007/s00401-006-0087-3.

PUGLIESE, M., CARRASCO, J. L., GELOSO, M. C., MASCORT, J., MICHETTI, F. et MAHY, N., 2004. Gamma-aminobutyric acidergic interneuron vulnerability to aging in canine prefrontal cortex. In : *Journal of Neuroscience Research*. 15 septembre 2004. Vol. 77, n° 6, p. 913-920. DOI 10.1002/jnr.20223.

QUERFURTH, Henry W. et LAFERLA, Frank M., 2010. Alzheimer's disease. In : *The New England Journal of Medicine*. 28 janvier 2010. Vol. 362, n° 4, p. 329-344. DOI 10.1056/NEJMra0909142.

RABINOVICI, Gil D., FURST, Ansgar J., ALKALAY, Adi, RACINE, Caroline A., O'NEIL, James P., JANABI, Mustafa, BAKER, Suzanne L., AGARWAL, Neha, BONASERA, Stephen J., MORMINO, Elizabeth C., WEINER, Michael W., GORNO-TEMPINI, Maria L., ROSEN, Howard J., MILLER, Bruce L. et JAGUST, William J., 2010. Increased metabolic vulnerability in early-onset Alzheimer's disease is not related to amyloid burden. In : *Brain: A Journal of Neurology*. février 2010. Vol. 133, n° Pt 2, p. 512-528. DOI 10.1093/brain/awp326.

RAZ, N., GUNNING-DIXON, F. M., HEAD, D., DUPUIS, J. H. et ACKER, J. D., 1998. Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural magnetic resonance imaging. In : *Neuropsychology*. janvier 1998. Vol. 12, n° 1, p. 95-114.

REGULA, A. et RODGERS, Willard L., 1989. Age differences in memory performance and memory ratings as measured in a sample survey. In : *Psychology and Aging*. 1989. Vol. 4, n° 2, p. 173-182. DOI 10.1037/0882-7974.4.2.173.

REIMAN, Eric M., CHEN, Kewei, ALEXANDER, Gene E., CASELLI, Richard J., BANDY, Daniel, OSBORNE, David, SAUNDERS, Ann M. et HARDY, John, 2004. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 6 janvier 2004. Vol. 101, n° 1, p. 284-289. DOI 10.1073/pnas.2635903100.

REINIKAINEN, Kari J., PALJÄRVI, Leo, HUUSKONEN, Matti, SOININEN, Hilikka, LAAKSO, Markku et RIEKKINEN, Paavo J., 1988. A post-mortem study of noradrenergic, serotonergic and GABAergic

neurons in Alzheimer's disease. In : *Journal of the Neurological Sciences*. 1 mars 1988. Vol. 84, n° 1, p. 101-116. DOI 10.1016/0022-510X(88)90179-7.

RIBÉ, Elena M., PÉREZ, Mar, PUIG, Berta, GICH, Ignasi, LIM, Filip, CUADRADO, Mar, SESMA, Teresa, CATENA, Silvia, SÁNCHEZ, Belén, NIETO, María, GÓMEZ-RAMOS, Pilar, MORÁN, M. Asunción, CABODEVILLA, Felipe, SAMARANCH, Lluís, ORTIZ, Lourdes, PÉREZ, Alberto, FERRER, Isidro, AVILA, Jesús et GÓMEZ-ISLA, Teresa, 2005. Accelerated amyloid deposition, neurofibrillary degeneration and neuronal loss in double mutant APP/tau transgenic mice. In : *Neurobiology of Disease*. décembre 2005. Vol. 20, n° 3, p. 814-822. DOI 10.1016/j.nbd.2005.05.027.

RISSMAN, Robert A., DE BLAS, Angel L. et ARMSTRONG, David M., 2007. GABAA receptors in aging and Alzheimer's disease. In : *Journal of Neurochemistry*. 1 novembre 2007. Vol. 103, n° 4, p. 1285-1292. DOI 10.1111/j.1471-4159.2007.04832.x.

ROBINSON, Stephen R., BISHOP, Glenda M., LEE, Hyung-Gon et MÜNCH, Gerald, 2004. Lessons from the AN 1792 Alzheimer vaccine: lest we forget. In : *Neurobiology of Aging*. juin 2004. Vol. 25, n° 5, p. 609-615. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2003.12.020.

ROCHER, Anne B., CHAPON, Françoise, BLAIZOT, Xavier, BARON, Jean-Claude et CHAVOIX, Chantal, 2003. Resting-state brain glucose utilization as measured by PET is directly related to regional synaptophysin levels: a study in baboons. In : *NeuroImage*. novembre 2003. Vol. 20, n° 3, p. 1894-1898.

ROCK, K. L., GRAMM, C., ROTHSTEIN, L., CLARK, K., STEIN, R., DICK, L., HWANG, D. et GOLDBERG, A. L., 1994. Inhibitors of the proteasome block the degradation of most cell proteins and the generation of peptides presented on MHC class I molecules. In : *Cell*. 9 septembre 1994. Vol. 78, n° 5, p. 761-771.

RODRÍGUEZ, José J., JONES, Victoria C., TABUCHI, Masashi, ALLAN, Stuart M., KNIGHT, Elysse M., LAFERLA, Frank M., ODDO, Salvatore et VERKHRATSKY, Alexei, 2008. Impaired adult neurogenesis in the dentate gyrus of a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. In : *PloS One*. 13 août 2008. Vol. 3, n° 8, p. e2935. DOI 10.1371/journal.pone.0002935.

RODRÍGUEZ, José Julio, NORISTANI, Harun N. et VERKHRATSKY, Alexei, 2012. The serotonergic system in ageing and Alzheimer's disease. In : *Progress in Neurobiology*. octobre 2012. Vol. 99, n° 1, p. 15-41. DOI 10.1016/j.pneurobio.2012.06.010.

ROFINA, Jaime E., SINGH, Kuldeep, SKOUMALOVA-VESELA, Alice, EDEREN, Anne Marie van, ASTEN, Alfonsus JAM van, WILHELM, J. et GRUYS, Erik, 2004. Histochemical accumulation of oxidative damage products is associated with Alzheimer-like pathology in the canine. In : *Amyloid*. 1 juin 2004. Vol. 11, n° 2, p. 90-100. DOI 10.1080/13506120412331285779.

ROFINA, Jaime E., SINGH, Kuldeep, SKOUMALOVA-VESELA, Alice, VAN EDEREN, Anne Marie, VAN ASTEN, Alfonsus J. A. M., WILHELM, J. et GRUYS, Erik, 2004. Histochemical accumulation of oxidative damage products is associated with Alzheimer-like pathology in the canine. In : *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis*. juin 2004. Vol. 11, n° 2, p. 90-100.

ROFINA, J.E., VAN EDEREN, A.M., TOUSSAINT, M.J.M., SECRÈVE, M., VAN DER SPEK, A., VAN DER MEER, I., VAN EERDENBURG, F.J.C.M. et GRUYS, E., 2006. Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. In : *Brain Research*. janvier 2006. Vol. 1069, n° 1, p. 216-226. DOI 10.1016/j.brainres.2005.11.021.

- ROFINA, J., VAN ANDEL, I., VAN EDEREN, A. M., PAPAIOANNOU, N., YAMAGUCHI, H. et GRUYS, Erik, 2003. Canine counterpart of senile dementia of the Alzheimer type: amyloid plaques near capillaries but lack of spatial relationship with activated microglia and macrophages. In : *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis*. juin 2003. Vol. 10, n° 2, p. 86-96.
- ROGERS, Joseph, STROHMEYER, Ron, KOVELOWSKI, C. J. et LI, Rena, 2002. Microglia and inflammatory mechanisms in the clearance of amyloid beta peptide. In : *Glia*. novembre 2002. Vol. 40, n° 2, p. 260-269. DOI 10.1002/glia.10153.
- ROMBOUTS, Serge A. R. B., BARKHOF, Frederik, GOEKOOP, Rutger, STAM, Cornelis J. et SCHELTENS, Philip, 2005. Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. In : *Human Brain Mapping*. décembre 2005. Vol. 26, n° 4, p. 231-239. DOI 10.1002/hbm.20160.
- ROSA-NETO, Pedro et LEUZY, 2008. Imergerie moléculaire en TEP dans la maladie d'Alzheimer. In : *The Canadian Review of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. janvier 2008. Vol. 11, n° 1, p. 18.
- ROSEN, Rebecca F., WALKER, Lary C. et LEVINE, Harry, 2011. PIB binding in aged primate brain: enrichment of high-affinity sites in humans with Alzheimer's disease. In : *Neurobiology of Aging*. février 2011. Vol. 32, n° 2, p. 223-234. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2009.02.011.
- ROSES, A. D., 1994. Apolipoprotein E affects the rate of Alzheimer disease expression: beta-amyloid burden is a secondary consequence dependent on APOE genotype and duration of disease. In : *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. septembre 1994. Vol. 53, n° 5, p. 429-437.
- RÖSSLER, Marcus, ZARSKI, Rosemarie, BOHL, Jürgen et OHM, Thomas G., 2002. Stage-dependent and sector-specific neuronal loss in hippocampus during Alzheimer's disease. In : *Acta Neuropathologica*. avril 2002. Vol. 103, n° 4, p. 363-369. DOI 10.1007/s00401-001-0475-7.
- ROSTOMIAN, Ara H., MADISON, Cindee, RABINOVICI, Gil D. et JAGUST, William J., 2011. Early 11C-PIB frames and 18F-FDG PET measures are comparable: a study validated in a cohort of AD and FTLN patients. In : *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. février 2011. Vol. 52, n° 2, p. 173-179. DOI 10.2967/jnumed.110.082057.
- ROWE, Christopher C., BOURGEAT, Pierrick, ELLIS, Kathryn A., BROWN, Belinda, LIM, Yen Ying, MULLIGAN, Rachel, JONES, Gareth, MARUFF, Paul, WOODWARD, Michael, PRICE, Roger, ROBINS, Peter, TOCHON-DANGUY, Henri, O'KEEFE, Graeme, PIKE, Kerryn E., YATES, Paul, SZOEKE, Cassandra, SALVADO, Olivier, MACAULAY, S. Lance, O'MEARA, Timothy, HEAD, Richard, COBIAC, Lynne, SAVAGE, Greg, MARTINS, Ralph, MASTERS, Colin L., AMES, David et VILLEMAGNE, Victor L., 2013. Predicting Alzheimer disease with β -amyloid imaging: Results from the Australian imaging, biomarkers, and lifestyle study of ageing. In : *Annals of Neurology*. 1 décembre 2013. Vol. 74, n° 6, p. 905-913. DOI 10.1002/ana.24040.
- ROWE, Christopher C., ELLIS, Kathryn A., RIMAJOVA, Miroslava, BOURGEAT, Pierrick, PIKE, Kerryn E., JONES, Gareth, FRIPP, Jurgen, TOCHON-DANGUY, Henri, MORANDEAU, Laurence, O'KEEFE, Graeme, PRICE, Roger, RANIGA, Parnesh, ROBINS, Peter, ACOSTA, Oscar, LENZO, Nat, SZOEKE, Cassandra, SALVADO, Olivier, HEAD, Richard, MARTINS, Ralph, MASTERS, Colin L., AMES, David et VILLEMAGNE, Victor L., 2010. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. In : *Neurobiology of Aging*. août 2010. Vol. 31, n° 8, p. 1275-1283. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.007.

ROY, Subhojit, ZHANG, Bin, LEE, Virginia M.-Y. et TROJANOWSKI, John Q., 2005. Axonal transport defects: a common theme in neurodegenerative diseases. In : *Acta Neuropathologica*. janvier 2005. Vol. 109, n° 1, p. 5-13. DOI 10.1007/s00401-004-0952-x.

RUEHL, W. W., BRUYETTE, D. S., DEPAOLI, A., COTMAN, C. W., HEAD, E., MILGRAM, N. W. et CUMMINGS, B. J., 1995. Canine cognitive dysfunction as a model for human age-related cognitive decline, dementia and Alzheimer's disease: clinical presentation, cognitive testing, pathology and response to 1-deprenyl. In : *PROGRESS IN BRAIN RESEARCH*. 1995. Vol. 1, p. 6.

RUSSELL, M. J., WHITE, R., PATEL, E., MARKESBERY, W. R., WATSON, C. R. et GEDDES, J. W., 1992. Familial influence on plaque formation in the beagle brain. In : *Neuroreport*. décembre 1992. Vol. 3, n° 12, p. 1093-1096.

SAGARE, Abhay, DEANE, Rashid, BELL, Robert D., JOHNSON, Bradley, HAMM, Katie, PENDU, Ronan, MARKY, Andrew, LENTING, Peter J., WU, Zhenhua, ZARCONI, Troy, GOATE, Alison, MAYO, Kevin, PERLMUTTER, David, COMA, Mireia, ZHONG, Zhihui et ZLOKOVIC, Berislav V., 2007. Clearance of amyloid-beta by circulating lipoprotein receptors. In : *Nature Medicine*. septembre 2007. Vol. 13, n° 9, p. 1029-1031. DOI 10.1038/nm1635.

SAINT-AUBERT, Laure, LEMOINE, Laetitia, CHIOTIS, Konstantinos, LEUZY, Antoine, RODRIGUEZ-VIEITEZ, Elena et NORDBERG, Agneta, 2017. Tau PET imaging: present and future directions. In : *Molecular Neurodegeneration*. 2017. Vol. 12, p. 19. DOI 10.1186/s13024-017-0162-3.

SALAT, D. H., KAYE, J. A. et JANOWSKY, J. S., 1999. Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease. In : *Archives of Neurology*. mars 1999. Vol. 56, n° 3, p. 338-344.

SALVIN, Hannah E., MCGREEVY, Paul D., SACHDEV, Perminder S. et VALENZUELA, Michael J., 2010. Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: a cross-sectional survey of older companion dogs. In : *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. juin 2010. Vol. 184, n° 3, p. 277-281. DOI 10.1016/j.tvjl.2009.11.007.

SANDBERG, Anders, LUHESHI, Leila M., SÖLLVANDER, Sofia, PEREIRA DE BARROS, Teresa, MACAO, Bertil, KNOWLES, Tuomas P. J., BIVERSTÅL, Henrik, LENDEL, Christofer, EKHOLM-PETTERSON, Frida, DUBNOVITSKY, Anatoly, LANNFELT, Lars, DOBSON, Christopher M. et HÅRD, Torleif, 2010. Stabilization of neurotoxic Alzheimer amyloid-beta oligomers by protein engineering. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 31 août 2010. Vol. 107, n° 35, p. 15595-15600. DOI 10.1073/pnas.1001740107.

SANTACRUZ, K., LEWIS, J., SPIRES, T., PAULSON, J., KOTILINEK, L., INGELSSON, M., GUIMARAES, A., DETURE, M., RAMSDEN, M., MCGOWAN, E., FORSTER, C., YUE, M., ORNE, J., JANUS, C., MARIASH, A., KUSKOWSKI, M., HYMAN, B., HUTTON, M. et ASHE, K. H., 2005. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. In : *Science (New York, N.Y.)*. 15 juillet 2005. Vol. 309, n° 5733, p. 476-481. DOI 10.1126/science.1113694.

SARASA, Leticia, ALLUÉ, José Antonio, PESINI, Pedro, GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, Ángela et SARASA, Manuel, 2013. Identification of β -amyloid species in canine cerebrospinal fluid by mass spectrometry. In : *Neurobiology of Aging*. septembre 2013. Vol. 34, n° 9, p. 2125-2132. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2013.03.009.

SATOU, T., CUMMINGS, B. J., HEAD, E., NIELSON, K. A., HAHN, F. F., MILGRAM, N. W., VELAZQUEZ, P., CRIBBS, D. H., TENNER, A. J. et COTMAN, C. W., 1997. The progression of beta-amyloid deposition in the frontal cortex of the aged canine. In : *Brain Research*. 7 novembre 1997. Vol. 774, n° 1-2, p. 35-43.

SAUER, Justin, FFYTCHÉ, Dominic H., BALLARD, Clive, BROWN, Richard G. et HOWARD, Robert, 2006. Differences between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: an fMRI study of task-related brain activity. In : *Brain: A Journal of Neurology*. juillet 2006. Vol. 129, n° Pt 7, p. 1780-1788. DOI 10.1093/brain/awl102.

SAUVÉE, Mathilde, DIDIERLAURENT, Gueric, LATARCHE, Clotilde, ESCANYÉ, Marie-Christine, OLIVIER, Jean-Luc et MALAPLATE-ARMAND, Catherine, 2014. Additional use of $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio with cerebrospinal fluid biomarkers P-tau and $A\beta_{42}$ increases the level of evidence of Alzheimer's disease pathophysiological process in routine practice. In : *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2014. Vol. 41, n° 2, p. 377-386. DOI 10.3233/JAD-131838.

SCHELTENS, P, LEYS, D, BARKHOF, F, HUGLO, D, WEINSTEIN, H C, VERMERSCH, P, KUIPER, M, STEINLING, M, WOLTERS, E C et VALK, J, 1992. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in « probable » Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. In : *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. octobre 1992. Vol. 55, n° 10, p. 967-972.

SCHNEIDER, D., ECKMAN, C., JENSEN, M., SONG, X., CITRON, M., SUZUKI, N., BIRD, T. D., HARDY, J., HUTTON, M., KUKULL, W., LARSON, E., LEVY-LAHAD, E., VIITANEN, M., PESKIND, E., POORKAJ, P., SCHELLENBERG, G., TANZI, R., WASCO, W., LANNFELT, L., SELKOE, D. et YOUNKIN, S., 1996. Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. In : *Nature Medicine*. août 1996. Vol. 2, n° 8, p. 864-870.

SCHLIEBS, R. et ARENDT, T., 2006. The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease. In : *Journal of Neural Transmission*. 1 novembre 2006. Vol. 113, n° 11, p. 1625-1644. DOI 10.1007/s00702-006-0579-2.

SCHMIDT, Franziska, BOLTZE, Johannes, JÄGER, Carsten, HOFMANN, Sarah, WILLEMS, Nicole, SEEGER, Johannes, HÄRTIG, Wolfgang et STOLZING, Alexandra, 2015. Detection and Quantification of β -Amyloid, Pyroglutamy $A\beta$, and Tau in Aged Canines. In : *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. septembre 2015. Vol. 74, n° 9, p. 912-923. DOI 10.1097/NEN.0000000000000230.

SCHULTZ, Aaron P., CHHATWAL, Jasmeer P., HEDDEN, Trey, MORMINO, Elizabeth C., HANSEEUW, Bernard J., SEPULCRE, Jorge, HUIJBERS, Willem, LAPOINT, Molly, BUCKLEY, Rachel F., JOHNSON, Keith A. et SPERLING, Reisa A., 2017. Phases of Hyperconnectivity and Hypoconnectivity in the Default Mode and Salience Networks Track with Amyloid and Tau in Clinically Normal Individuals. In : *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 19 avril 2017. Vol. 37, n° 16, p. 4323-4331. DOI 10.1523/JNEUROSCI.3263-16.2017.

SCHÜTT, Trine, HELBOE, Lone, PEDERSEN, Lars Østergaard, WALDEMAR, Gunhild, BERENDT, Mette et PEDERSEN, Jan Torleif, 2016. Dogs with Cognitive Dysfunction as a Spontaneous Model for Early Alzheimer's Disease: A Translational Study of Neuropathological and Inflammatory Markers. In : *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 15 2016. Vol. 52, n° 2, p. 433-449. DOI 10.3233/JAD-151085.

SCHÜTT, T., TOFT, N. et BERENDT, M., 2015. Cognitive Function, Progression of Age-related Behavioral Changes, Biomarkers, and Survival in Dogs More Than 8 Years Old. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. décembre 2015. Vol. 29, n° 6, p. 1569-1577. DOI 10.1111/jvim.13633.

SCHWARZ, Adam J., YU, Peng, MILLER, Bradley B., SHCHERBININ, Sergey, DICKSON, James, NAVITSKY, Michael, JOSHI, Abhinav D., DEVOUS, Michael D. et MINTUN, Mark S., 2016. Regional profiles of the candidate tau PET ligand 18 F-AV-1451 recapitulate key features of Braak histopathological stages. In : *Brain*. 1 mai 2016. Vol. 139, n° 5, p. 1539-1550. DOI 10.1093/brain/aww023.

- SCLAN, S. G. et REISBERG, B., 1992. Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. In : *International Psychogeriatrics*. 1992. Vol. 4 Suppl 1, p. 55-69.
- SCOTT, Heather A., GEBHARDT, Florian M., MITROVIC, Ann D., VANDENBERG, Robert J. et DODD, Peter R., 2011. Glutamate transporter variants reduce glutamate uptake in Alzheimer's disease. In : *Neurobiology of Aging*. mars 2011. Vol. 32, n° 3, p. 553.e1-11. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.008.
- SERRANO-POZO, A., FROSCH, M. P., MASLIAH, E. et HYMAN, B. T., 2011. Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. In : *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 1 septembre 2011. Vol. 1, n° 1, p. a006189-a006189. DOI 10.1101/cshperspect.a006189.
- SERRANO-POZO, Alberto, FROSCH, Matthew P., MASLIAH, Eliezer et HYMAN, Bradley T., 2011. Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. In : *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*: [en ligne]. septembre 2011. Vol. 1, n° 1. DOI 10.1101/cshperspect.a006189. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3234452/>.
- SERRANO-POZO, Alberto, GÓMEZ-ISLA, Teresa, GROWDON, John H., FROSCH, Matthew P. et HYMAN, Bradley T., 2013. A phenotypic change but not proliferation underlies glial responses in Alzheimer disease. In : *The American Journal of Pathology*. juin 2013. Vol. 182, n° 6, p. 2332-2344. DOI 10.1016/j.ajpath.2013.02.031.
- SHENG, J. G., MRAK, R. E. et GRIFFIN, W. S., 1996. Apolipoprotein E distribution among different plaque types in Alzheimer's disease: implications for its role in plaque progression. In : *Neuropathology and Applied Neurobiology*. août 1996. Vol. 22, n° 4, p. 334-341.
- SHERRINGTON, R., ROGAEV, E. I., LIANG, Y., ROGAEVA, E. A., LEVESQUE, G., IKEDA, M., CHI, H., LIN, C., LI, G., HOLMAN, K., TSUDA, T., MAR, L., FONCIN, J. F., BRUNI, A. C., MONTESI, M. P., SORBI, S., RAINERO, I., PINESSI, L., NEE, L., CHUMAKOV, I., POLLEN, D., BROOKES, A., SANSEAU, P., POLINSKY, R. J., WASCO, W., DA SILVA, H. A., HAINES, J. L., PERKICAK-VANCE, M. A., TANZI, R. E., ROSES, A. D., FRASER, P. E., ROMMENS, J. M. et ST GEORGE-HYSLOP, P. H., 1995. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. In : *Nature*. 29 juin 1995. Vol. 375, n° 6534, p. 754-760. DOI 10.1038/375754a0.
- SHIBATA, M., YAMADA, S., KUMAR, S. R., CALERO, M., BADING, J., FRANGIONE, B., HOLTZMAN, D. M., MILLER, C. A., STRICKLAND, D. K., GHISO, J. et ZLOKOVIC, B. V., 2000. Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. In : *The Journal of Clinical Investigation*. décembre 2000. Vol. 106, n° 12, p. 1489-1499. DOI 10.1172/JCI10498.
- SHIMADA, A., KUWAMURA, M., AWAKURA, T., UMEMURA, T. et ITAKURA, C., 1992. An immunohistochemical and ultrastructural study on age-related astrocytic gliosis in the central nervous system of dogs. In : *The Journal of Veterinary Medical Science*. février 1992. Vol. 54, n° 1, p. 29-36.
- SHIMOHAMA, Shun, TANIGUCHI, Takashi, FUJIWARA, Motohatsu et KAMEYAMA, Masakuni, 1986. Changes in Nicotinic and Muscarinic Cholinergic Receptors in Alzheimer-Type Dementia. In : *Journal of Neurochemistry*. 1 janvier 1986. Vol. 46, n° 1, p. 288-293. DOI 10.1111/j.1471-4159.1986.tb12960.x.
- SILVERMAN, Daniel H. S., 2004. Brain 18F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. In : *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. avril 2004. Vol. 45, n° 4, p. 594-607.
- SILVERMAN, D. H., SMALL, G. W., CHANG, C. Y., LU, C. S., KUNG DE ABURTO, M. A., CHEN, W., CZERNIN, J., RAPOPORT, S. I., PIETRINI, P., ALEXANDER, G. E., SCHAPIRO, M. B., JAGUST, W. J., HOFFMAN, J. M.,

WELSH-BOHMER, K. A., ALAVI, A., CLARK, C. M., SALMON, E., DE LEON, M. J., MIELKE, R., CUMMINGS, J. L., KOWELL, A. P., GAMBHIR, S. S., HOH, C. K. et PHELPS, M. E., 2001. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. In : *JAMA*. 7 novembre 2001. Vol. 286, n° 17, p. 2120-2127.

SIMARD, Alain R., SOULET, Denis, GOWING, Genevieve, JULIEN, Jean-Pierre et RIVEST, Serge, 2006. Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease. In : *Neuron*. 16 février 2006. Vol. 49, n° 4, p. 489-502. DOI 10.1016/j.neuron.2006.01.022.

SIMIĆ, 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. In : *The Journal of Comparative Neurology*. 24 mars 1997. Vol. 379, n° 4, p. 482-494.

SISÓ, S., TORT, S., APARICI, C., PÉREZ, L., VIDAL, E. et PUMAROLA, M., 2003. Abnormal Neuronal Expression of the Calcium-binding Proteins, Parvalbumin and Calbindin D-28k, in Aged Dogs. In : *Journal of Comparative Pathology*. 1 janvier 2003. Vol. 128, n° 1, p. 9-14. DOI 10.1053/jcpa.2002.0597.

SIWAK-TAPP, Christina T., HEAD, Elizabeth, MUGGENBURG, Bruce A., MILGRAM, Norton W. et COTMAN, Carl W., 2007. Neurogenesis Decreases with Age in the Canine Hippocampus and Correlates with Cognitive Function. In : *Neurobiology of learning and memory*. septembre 2007. Vol. 88, n° 2, p. 249-259. DOI 10.1016/j.nlm.2007.05.001.

SIWAK-TAPP, Christina T., HEAD, Elizabeth, MUGGENBURG, Bruce A., MILGRAM, Norton W. et COTMAN, Carl W., 2008. Region specific neuron loss in the aged canine hippocampus is reduced by enrichment. In : *Neurobiology of aging*. janvier 2008. Vol. 29, n° 1, p. 39-50. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.018.

SKA, Bernadette et JOANETTE, Yves, 2006. Vieillesse normale et cognition. In : *médecine/sciences*. mars 2006. Vol. 22, n° 3, p. 284-287. DOI 10.1051/medsci/2006223284.

SKOUMALOVA, A, 2003. The role of free radicals in canine counterpart of senile dementia of the Alzheimer type. In : *Experimental Gerontology*. juin 2003. Vol. 38, n° 6, p. 711-719. DOI 10.1016/S0531-5565(03)00071-8.

SMACH, Mohamed Ali, CHARFEDDINE, Bassem, BEN OTHMAN, Leila, LAMMOUCHI, Turkia, DRIDI, Hedi, NAFATI, Souhir, LTAIEF, Afef, BENNAMOU, Soufien et LIMEM, Khalifa, 2009. Evaluation of cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as diagnostic markers for Alzheimer disease. In : *European Neurology*. 2009. Vol. 62, n° 6, p. 349-355. DOI 10.1159/000241881.

SMITH, C. D., CARNEY, J. M., STARKE-REED, P. E., OLIVER, C. N., STADTMAN, E. R., FLOYD, R. A. et MARKESBERY, W. R., 1991. Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and in Alzheimer disease. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1 décembre 1991. Vol. 88, n° 23, p. 10540-10543.

SOKOLOFF, L., 1977. Relation between physiological function and energy metabolism in the central nervous system. In : *Journal of Neurochemistry*. juillet 1977. Vol. 29, n° 1, p. 13-26.

SONG, Sheng-Kwei, SUN, Shu-Wei, JU, Won-Kyu, LIN, Shioh-Jiuan, CROSS, Anne H. et NEUFELD, Arthur H., 2003. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. In : *NeuroImage*. novembre 2003. Vol. 20, n° 3, p. 1714-1722.

SOTIROPOULOS, Ioannis, CATANIA, Caterina, PINTO, Lucilia G., SILVA, Rui, POLLERBERG, G. Elizabeth, TAKASHIMA, Akihiko, SOUSA, Nuno et ALMEIDA, Osborne F. X., 2011. Stress acts cumulatively to

precipitate Alzheimer's disease-like tau pathology and cognitive deficits. In : *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 25 mai 2011. Vol. 31, n° 21, p. 7840-7847. DOI 10.1523/JNEUROSCI.0730-11.2011.

SOTO, Claudio, ESTRADA, Lisbell et CASTILLA, Joaquín, 2006. Amyloids, prions and the inherent infectious nature of misfolded protein aggregates. In : *Trends in Biochemical Sciences*. mars 2006. Vol. 31, n° 3, p. 150-155. DOI 10.1016/j.tibs.2006.01.002.

SPERLING, Reisa, 2007. Functional MRI studies of associative encoding in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. In : *Annals of the New York Academy of Sciences*. février 2007. Vol. 1097, p. 146-155. DOI 10.1196/annals.1379.009.

STEBBINS, G. T. et MURPHY, C. M., 2009. Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. In : *Behavioural Neurology*. 2009. Vol. 21, n° 1, p. 39-49. DOI 10.3233/BEN-2009-0234.

STRITTMATTER, W. J., SAUNDERS, A. M., SCHMECHEL, D., PERICAK-VANCE, M., ENGHILD, J., SALVESEN, G. S. et ROSES, A. D., 1993. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1 mars 1993. Vol. 90, n° 5, p. 1977-1981.

STROZYK, D., BLENNOW, K., WHITE, L. R. et LAUNER, L. J., 2003. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. In : *Neurology*. 25 février 2003. Vol. 60, n° 4, p. 652-656.

SU, Min-Ying, HEAD, Elizabeth, BROOKS, William M., WANG, Zhiheng, MUGGENBURG, Bruce A., ADAM, Gina E., SUTHERLAND, Robert, COTMAN, Carl W. et NALCIOGLU, Orhan, 1998. Magnetic resonance imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging. In : *Neurobiology of aging*. 1998. Vol. 19, n° 5, p. 479-485.

SU, Min-Ying, TAPP, P. Dwight, VU, Long, CHEN, Ya-Fang, CHU, Yong, MUGGENBURG, Bruce, CHIOU, Jr-Yuan, CHEN, Changqing, WANG, Jun, BRACCO, Christian et HEAD, Elizabeth, 2005. A longitudinal study of brain morphometrics using serial magnetic resonance imaging analysis in a canine model of aging. In : *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. mars 2005. Vol. 29, n° 3, p. 389-397. DOI 10.1016/j.pnpbp.2004.12.005.

SUN, Binggui, ZHOU, Yungui, HALABISKY, Brian, LO, Iris, CHO, Seo-Hyun, MUELLER-STEINER, Sarah, DEVIDZE, Nino, WANG, Xin, GRUBB, Anders et GAN, Li, 2008. Cystatin C-cathepsin B axis regulates amyloid beta levels and associated neuronal deficits in an animal model of Alzheimer's disease. In : *Neuron*. 23 octobre 2008. Vol. 60, n° 2, p. 247-257. DOI 10.1016/j.neuron.2008.10.001.

SUNDE, M. et BLAKE, C., 1997. The structure of amyloid fibrils by electron microscopy and X-ray diffraction. In : *Advances in Protein Chemistry*. 1997. Vol. 50, p. 123-159.

SUN, Xiaojuan, CHEN, Wei-Dong et WANG, Yan-Dong, 2015. β -Amyloid: the key peptide in the pathogenesis of Alzheimer's disease. In : *Frontiers in Pharmacology*. 2015. Vol. 6, p. 221. DOI 10.3389/fphar.2015.00221.

SZOT, P., LEVERENZ, J. B., PESKIND, E. R., KIYASU, E., ROHDE, K., MILLER, M. A. et RASKIND, M. A., 2000. Tyrosine hydroxylase and norepinephrine transporter mRNA expression in the locus coeruleus in Alzheimer's disease. In : *Brain Research. Molecular Brain Research*. 8 décembre 2000. Vol. 84, n° 1-2, p. 135-140.

TAKAHASHI, Reisuke H., ALMEIDA, Claudia G., KEARNEY, Patrick F., YU, Fangmin, LIN, Michael T., MILNER, Teresa A. et GOURAS, Gunnar K., 2004. Oligomerization of Alzheimer's beta-amyloid within processes and synapses of cultured neurons and brain. In : *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 7 avril 2004. Vol. 24, n° 14, p. 3592-3599. DOI 10.1523/JNEUROSCI.5167-03.2004.

TAKAHASHI, Reisuke H., CAPETILLO-ZARATE, Estibaliz, LIN, Michael T., MILNER, Teresa A. et GOURAS, Gunnar K., 2010. Co-occurrence of Alzheimer's disease β -amyloid and τ pathologies at synapses. In : *Neurobiology of Aging*. juillet 2010. Vol. 31, n° 7, p. 1145-1152. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2008.07.021.

TAKAHASHI, Reisuke H., MILNER, Teresa A., LI, Feng, NAM, Ellen E., EDGAR, Mark A., YAMAGUCHI, Haruyasu, BEAL, M. Flint, XU, Huaxi, GREENGARD, Paul et GOURAS, Gunnar K., 2002. Intraneuronal Alzheimer A β 42 Accumulates in Multivesicular Bodies and Is Associated with Synaptic Pathology. In : *The American Journal of Pathology*. novembre 2002. Vol. 161, n° 5, p. 1869-1879.

TAKASUGI, Nobumasa, TOMITA, Taisuke, HAYASHI, Ikuo, TSURUOKA, Makiko, NIIMURA, Manabu, TAKAHASHI, Yasuko, THINAKARAN, Gopal et IWATSUBO, Takeshi, 2003. The role of presenilin cofactors in the gamma-secretase complex. In : *Nature*. 27 mars 2003. Vol. 422, n° 6930, p. 438-441. DOI 10.1038/nature01506.

TAPIOLA, Tero, ALAFUZOFF, Irina, HERUKKA, Sanna-Kaisa, PARKKINEN, Laura, HARTIKAINEN, Päivi, SOININEN, Hilikka et PIRTTILÄ, Tuula, 2009. Cerebrospinal Fluid β -Amyloid 42 and Tau Proteins as Biomarkers of Alzheimer-Type Pathologic Changes in the Brain. In : *Archives of Neurology*. 1 mars 2009. Vol. 66, n° 3, p. 382-389. DOI 10.1001/archneurol.2008.596.

TAPP, P. D., 2004. Frontal Lobe Volume, Function, and -Amyloid Pathology in a Canine Model of Aging. In : *Journal of Neuroscience*. 22 septembre 2004. Vol. 24, n° 38, p. 8205-8213. DOI 10.1523/JNEUROSCI.1339-04.2004.

TAPP, P. Dwight, HEAD, Kevin, HEAD, Elizabeth, MILGRAM, Norton W., MUGGENBURG, Bruce A. et SU, Min-Ying, 2006. Application of an automated voxel-based morphometry technique to assess regional gray and white matter brain atrophy in a canine model of aging. In : *NeuroImage*. 1 janvier 2006. Vol. 29, n° 1, p. 234-244. DOI 10.1016/j.neuroimage.2005.07.043.

TEIPEL, Stefan J., BORN, Christine, EWERS, Michael, BOKDE, Arun L. W., REISER, Maximilian F., MÖLLER, Hans-Jürgen et HAMPEL, Harald, 2007. Multivariate deformation-based analysis of brain atrophy to predict Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. In : *NeuroImage*. 15 octobre 2007. Vol. 38, n° 1, p. 13-24. DOI 10.1016/j.neuroimage.2007.07.008.

TEIPEL, Stefan J., STAHL, Robert, DIETRICH, Olaf, SCHOENBERG, Stefan O., PERNECZKY, Robert, BOKDE, Arun L. W., REISER, Maximilian F., MÖLLER, Hans-Jürgen et HAMPEL, Harald, 2007. Multivariate network analysis of fiber tract integrity in Alzheimer's disease. In : *NeuroImage*. 1 février 2007. Vol. 34, n° 3, p. 985-995. DOI 10.1016/j.neuroimage.2006.07.047.

TEJANI-BUTT, S. M., YANG, J. et ZAFFAR, H., 1993. Norepinephrine transporter sites are decreased in the locus coeruleus in Alzheimer's disease. In : *Brain Research*. 17 décembre 1993. Vol. 631, n° 1, p. 147-150.

TERRY, R. D., MASLIAH, E., SALMON, D. P., BUTTERS, N., DETERESA, R., HILL, R., HANSEN, L. A. et KATZMAN, R., 1991a. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. In : *Annals of Neurology*. octobre 1991. Vol. 30, n° 4, p. 572-580. DOI 10.1002/ana.410300410.

TERRY, R. D., MASLIAH, E., SALMON, D. P., BUTTERS, N., DETERESA, R., HILL, R., HANSEN, L. A. et KATZMAN, R., 1991b. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. In : *Annals of Neurology*. octobre 1991. Vol. 30, n° 4, p. 572-580. DOI 10.1002/ana.410300410.

THAL, Dietmar R., RÜB, Udo, ORANTES, Mario et BRAAK, Heiko, 2002. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. In : *Neurology*. 25 juin 2002. Vol. 58, n° 12, p. 1791-1800.

THE RONALD AND NANCY REAGAN RESEARCH INSTITUTE OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION AND, NATIONAL INSTITUTE ON AGING WORKING GROUP, 1998. Consensus Report of the Working Group on: « Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease » 1 2. In : *Neurobiology of Aging*. 1 mars 1998. Vol. 19, n° 2, p. 109-116. DOI 10.1016/S0197-4580(98)00022-0.

TIEPOLT, Solveig, HESSE, Swen, PATT, Marianne, LUTHARDT, Julia, SCHROETER, Matthias L., HOFFMANN, Karl-Titus, WEISE, David, GERTZ, Hermann-Josef, SABRI, Osama et BARTHEL, Henryk, 2016. Early [(18)F]florbetaben and [(11)C]PiB PET images are a surrogate biomarker of neuronal injury in Alzheimer's disease. In : *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. août 2016. Vol. 43, n° 9, p. 1700-1709. DOI 10.1007/s00259-016-3353-1.

T. NELSON, Peter, G. GREENBERG, Sharon et B. SAPER, Clifford, 1994. Neurofibrillary tangles in the cerebral cortex of sheep. In : *Neuroscience letters*. 1 avril 1994. Vol. 170, p. 187-90. DOI 10.1016/0304-3940(94)90270-4.

TOHGI, H., ABE, T., KIMURA, M., SAHEKI, M. et TAKAHASHI, S., 1996. Cerebrospinal fluid acetylcholine and choline in vascular dementia of Binswanger and multiple small infarct types as compared with Alzheimer-type dementia. In : *Journal of Neural Transmission*. 1 octobre 1996. Vol. 103, n° 10, p. 1211-1220. DOI 10.1007/BF01271206.

TOLBOOM, N., VAN DER FLIER, W. M., YAQUB, M., KOENE, T., BOELLAARD, R., WINDHORST, A. D., SCHELTENS, P., LAMMERTSMA, A. A. et VAN BERCKEL, B. N. M., 2009. Differential association of [11C]PIB and [18F]FDDNP binding with cognitive impairment. In : *Neurology*. 15 décembre 2009. Vol. 73, n° 24, p. 2079-2085. DOI 10.1212/WNL.0b013e3181c679cc.

TOLEDO, Jon B., ZETTERBERG, Henrik, VAN HARTEN, Argonde C., GLODZIK, Lidia, MARTINEZ-LAGE, Pablo, BOCCHIO-CHIAVETTO, Luisella, RAMI, Lorena, HANSSON, Oskar, SPERLING, Reisa, ENGELBORGH, Sebastiaan, OSORIO, Ricardo S., VANDERSTICHELE, Hugo, VANDIJCK, Manu, HAMPEL, Harald, TEIPL, Stefan, MOGHEKAR, Abhay, ALBERT, Marilyn, HU, William T., MONGE ARGILÉS, Jose A., GOROSTIDI, Ana, TEUNISSEN, Charlotte E., DE DEYN, Peter P., HYMAN, Bradley T., MOLINUEVO, Jose L., FRISONI, Giovanni B., LINAZASORO, Gurutz, DE LEON, Mony J., VAN DER FLIER, Wiesje M., SCHELTENS, Philip, BLENNOW, Kaj, SHAW, Leslie M., TROJANOWSKI, John Q. et ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE, 2015. Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarker in cognitively normal subjects. In : *Brain: A Journal of Neurology*. septembre 2015. Vol. 138, n° Pt 9, p. 2701-2715. DOI 10.1093/brain/awv199.

TOMIC, Jennifer L., PENSALFINI, Anna, HEAD, Elizabeth et GLABE, Charles G., 2009. Soluble fibrillar oligomer levels are elevated in Alzheimer's disease brain and correlate with cognitive dysfunction. In : *Neurobiology of Disease*. septembre 2009. Vol. 35, n° 3, p. 352-358. DOI 10.1016/j.nbd.2009.05.024.

TONI, Nicolas, 2000. *Modifications morphologiques associées à la plasticité synaptique* [en ligne]. Genève : Université de Genève, Faculté des sciences, Faculté de médecine. [Consulté le 11 août 2017]. Disponible à l'adresse : http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2000/ToniN/these_front.html. Thèse n° Sc. 3203

- TORP, R., HEAD, E., MILGRAM, N. W., HAHN, F., OTTERSEN, O. P. et COTMAN, C. W., 2000. Ultrastructural evidence of fibrillar β -amyloid associated with neuronal membranes in behaviorally characterized aged dog brains. In : *Neuroscience*. 1 mars 2000. Vol. 96, n° 3, p. 495-506. DOI 10.1016/S0306-4522(99)00568-0.
- TRAYKOV, L., RIGAUD, A. -S., CESARO, P. et BOLLER, F., 2007. Le déficit neuropsychologique dans la maladie d'Alzheimer débutante. In : *L'Encéphale*. 1 juin 2007. Vol. 33, n° 3, p. 310-316. DOI 10.1016/S0013-7006(07)92044-8.
- TRIPATHI, Madhavi, TRIPATHI, Manjari, DAMLE, Nishikant, KUSHWAHA, Suman, JAIMINI, Abhinav, D'SOUZA, Maria M., SHARMA, Rajnish, SAW, Sanjiv et MONDAL, Anupam, 2014. Differential Diagnosis of Neurodegenerative Dementias Using Metabolic Phenotypes on F-18 FDG PET/CT. In : *The neuroradiology journal*. 2014. Vol. 27, n° 1, p. 13-21. DOI 10.15274/NRJ-2014-10002.
- TSENG, Bertrand P., GREEN, Kim N., CHAN, Julie L., BLURTON-JONES, Mathew et LAFERLA, Frank M., 2008. Abeta inhibits the proteasome and enhances amyloid and tau accumulation. In : *Neurobiology of Aging*. novembre 2008. Vol. 29, n° 11, p. 1607-1618. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2007.04.014.
- TUCKER, R. P., 1990. The roles of microtubule-associated proteins in brain morphogenesis: a review. In : *Brain Research. Brain Research Reviews*. août 1990. Vol. 15, n° 2, p. 101-120.
- TU, Huiping, NELSON, Omar, BEZPROZVANNY, Arseny, WANG, Zhengnan, LEE, Sheu-Fen, HAO, Yi-Heng, SERNEELS, Lutgarde, DE STROOPER, Bart, YU, Gang et BEZPROZVANNY, Ilya, 2006. Presenilins form ER Ca²⁺ leak channels, a function disrupted by familial Alzheimer's disease-linked mutations. In : *Cell*. 8 septembre 2006. Vol. 126, n° 5, p. 981-993. DOI 10.1016/j.cell.2006.06.059.
- UCHIDA, K., NAKAYAMA, H., TATEYAMA, S. et GOTO, N., 1992. Immunohistochemical analysis of constituents of senile plaques and cerebro-vascular amyloid in aged dogs. In : *The Journal of Veterinary Medical Science*. octobre 1992. Vol. 54, n° 5, p. 1023-1029.
- UCHIDA, NAKAYAMA, MIYAUCHI et GOTO, 1990. Amyloid angiopathy with cerebral hemorrhage and senile plaque in aged dogs. In : *ResearchGate* [en ligne]. 1990. [Consulté le 23 juin 2017]. Disponible à l'adresse : https://www.researchgate.net/publication/20771132_Amyloid_angiopathy_with_cerebral_hemorrhage_and_senile_plaque_in_aged_dogs. DOI : 10.1292/jvms1939.52.605
- UCHIHARA, Toshiki, 2007. Silver diagnosis in neuropathology: principles, practice and revised interpretation. In : *Acta Neuropathologica*. 25 avril 2007. Vol. 113, n° 5, p. 483-499. DOI 10.1007/s00401-007-0200-2.
- UDDIN, Lucina Q., CLARE KELLY, A. M., BISWAL, Bharat B., CASTELLANOS, F. Xavier et MILHAM, Michael P., 2009. Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality. In : *Human brain mapping* [en ligne]. février 2009. Vol. 30, n° 2. [Consulté le 23 mai 2017]. DOI 10.1002/hbm.20531. Disponible à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654104/>.
- UMEDA, Tomohiro, TOMIYAMA, Takami, SAKAMA, Naomi, TANAKA, Saya, LAMBERT, Mary P., KLEIN, William L. et MORI, Hiroshi, 2011. Intraneuronal amyloid β oligomers cause cell death via endoplasmic reticulum stress, endosomal/lysosomal leakage, and mitochondrial dysfunction in vivo. In : *Journal of Neuroscience Research*. juillet 2011. Vol. 89, n° 7, p. 1031-1042. DOI 10.1002/jnr.22640.
- VALLABHAJOSULA, S., ZIMMERMAN, R. E., PICARD, M., STRITZKE, P., MENA, I., HELLMAN, R. S., TIKOFFSKY, R. S., STABIN, M. G., MORGAN, R. A. et GOLDSMITH, S. J., 1989. Technetium-99m ECD: a

new brain imaging agent: in vivo kinetics and biodistribution studies in normal human subjects. In : *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. mai 1989. Vol. 30, n° 5, p. 599-604.

VANDENBERGHE, Rik, VAN LAERE, Koen, IVANOIU, Adrian, SALMON, Eric, BASTIN, Christine, TRIAU, Eric, HASSELBALCH, Steen, LAW, Ian, ANDERSEN, Allan, KORNER, Alex, MINTHON, Lennart, GARRAUX, Gaëtan, NELISSEN, Natalie, BORMANS, Guy, BUCKLEY, Chris, OWENIUS, Rikard, THURFJELL, Lennart, FARRAR, Gill et BROOKS, David J., 2010. 18F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial. In : *Annals of Neurology*. septembre 2010. Vol. 68, n° 3, p. 319-329. DOI 10.1002/ana.22068.

VARDY, Emma R. L. C., CATTO, Andrew J. et HOOPER, Nigel M., 2005. Proteolytic mechanisms in amyloid-beta metabolism: therapeutic implications for Alzheimer's disease. In : *Trends in Molecular Medicine*. octobre 2005. Vol. 11, n° 10, p. 464-472. DOI 10.1016/j.molmed.2005.08.004.

VARGHESE, Tinu, SHEELAKUMARI, R, JAMES, Jija S et MATHURANATH, PS, 2013. A review of neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease. In : *Neurology Asia*. 2013. Vol. 18, n° 3, p. 239-248.

VASSAR, R., BENNETT, B. D., BABU-KHAN, S., KAHN, S., MENDIAZ, E. A., DENIS, P., TELOW, D. B., ROSS, S., AMARANTE, P., LOELOFF, R., LUO, Y., FISHER, S., FULLER, J., EDENSON, S., LILE, J., JAROSINSKI, M. A., BIERE, A. L., CURRAN, E., BURGESS, T., LOUIS, J. C., COLLINS, F., TREANOR, J., ROGERS, G. et CITRON, M., 1999. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. In : *Science (New York, N.Y.)*. 22 octobre 1999. Vol. 286, n° 5440, p. 735-741.

VAZIN, Tandis, BALL, K. Aurelia, LU, Hui, PARK, Hyungju, ATAEIJANNATI, Yasaman, HEAD-GORDON, Teresa, POO, Mu-ming et SCHAFFER, David V., 2014. Efficient derivation of cortical glutamatergic neurons from human pluripotent stem cells: A model system to study neurotoxicity in Alzheimer's disease. In : *Neurobiology of Disease*. 1 février 2014. Vol. 62, p. 62-72. DOI 10.1016/j.nbd.2013.09.005.

VEHMAS, Anne K, KAWAS, Claudia H, STEWART, Walter F et TRONCOSO, Juan C, 2003. Immune reactive cells in senile plaques and cognitive decline in Alzheimer's disease. In : *Neurobiology of Aging*. 1 mars 2003. Vol. 24, n° 2, p. 321-331. DOI 10.1016/S0197-4580(02)00090-8.

VILLEMAGNE, Victor L., BURNHAM, Samantha, BOURGEAT, Pierrick, BROWN, Belinda, ELLIS, Kathryn A., SALVADO, Olivier, SZOEKE, Cassandra, MACAULAY, S. Lance, MARTINS, Ralph, MARUFF, Paul, AMES, David, ROWE, Christopher C., MASTERS, Colin L. et AUSTRALIAN IMAGING BIOMARKERS AND LIFESTYLE (AIBL) RESEARCH GROUP, 2013. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. In : *The Lancet. Neurology*. avril 2013. Vol. 12, n° 4, p. 357-367. DOI 10.1016/S1474-4422(13)70044-9.

VILLEMAGNE, Victor L, FURUMOTO, Shozo, FODERO-TAVOLETTI, Michelle, HARADA, Ryuichi, MULLIGAN, Rachel S, KUDO, Yukitsuka, MASTERS, Colin L, YANAI, Kazuhiko, ROWE, Chistopher C et OKAMURA, Nobuyuki, 2012. The challenges of tau imaging. In : *Future Neurology*. juillet 2012. Vol. 7, n° 4, p. 409-421. DOI 10.2217/fnl.12.34.

VILLEMAGNE, Victor L., MULLIGAN, Rachel S., PEJOSKA, Svetlana, ONG, Kevin, JONES, Gareth, O'KEEFE, Graeme, CHAN, J. Gordon, YOUNG, Kenneth, TOCHON-DANGUY, Henri, MASTERS, Colin L. et ROWE, Christopher C., 2012. Comparison of 11C-PiB and 18F-florbetaben for A β imaging in ageing and Alzheimer's disease. In : *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. juin 2012. Vol. 39, n° 6, p. 983-989. DOI 10.1007/s00259-012-2088-x.

- VILLEMAGNE, Victor L et OKAMURA, Nobuyuki, 2016. Tau imaging in the study of ageing, Alzheimer's disease, and other neurodegenerative conditions. In : *Current Opinion in Neurobiology*. février 2016. Vol. 36, p. 43-51. DOI 10.1016/j.conb.2015.09.002.
- VILLEMAGNE, Victor L. et OKAMURA, Nobuyuki, 2016. Tau imaging in the study of ageing, Alzheimer's disease, and other neurodegenerative conditions. In : *Current Opinion in Neurobiology*. février 2016. Vol. 36, p. 43-51. DOI 10.1016/j.conb.2015.09.002.
- VITE, Charles H. et HEAD, Elizabeth, 2014. Aging in the Canine and Feline Brain. In : *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*. novembre 2014. Vol. 44, n° 6, p. 1113-1129. DOI 10.1016/j.cvsm.2014.07.008.
- VLASSENKO, Andrei G., MCCUE, Lena, JASIELEC, Mateusz S., SU, Yi, GORDON, Brian A., XIONG, Chengjie, HOLTZMAN, David M., BENZINGER, Tammie L. S., MORRIS, John C. et FAGAN, Anne M., 2016. Imaging and cerebrospinal fluid biomarkers in early preclinical alzheimer disease: Biomarkers for Preclinical AD. In : *Annals of Neurology*. septembre 2016. Vol. 80, n° 3, p. 379-387. DOI 10.1002/ana.24719.
- WALSH, D. M., TSENG, B. P., RYDEL, R. E., PODLISNY, M. B. et SELKOE, D. J., 2000. The oligomerization of amyloid beta-protein begins intracellularly in cells derived from human brain. In : *Biochemistry*. 5 septembre 2000. Vol. 39, n° 35, p. 10831-10839.
- WALSH, Dominic M., KLYUBIN, Igor, FADEEVA, Julia V., CULLEN, William K., ANWYL, Roger, WOLFE, Michael S., ROWAN, Michael J. et SELKOE, Dennis J., 2002. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. In : *Nature*. 4 avril 2002. Vol. 416, n° 6880, p. 535-539. DOI 10.1038/416535a.
- WALTER, J., CAPELL, A., GRÜNBERG, J., PESOLD, B., SCHINDZIELORZ, A., PRIOR, R., PODLISNY, M. B., FRASER, P., HYSLOP, P. S., SELKOE, D. J. et HAASS, C., 1996. The Alzheimer's disease-associated presenilins are differentially phosphorylated proteins located predominantly within the endoplasmic reticulum. In : *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*. novembre 1996. Vol. 2, n° 6, p. 673-691.
- WANG, H. Y., LEE, D. H., DAVIS, C. B. et SHANK, R. P., 2000. Amyloid peptide Abeta(1-42) binds selectively and with picomolar affinity to alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. In : *Journal of Neurochemistry*. septembre 2000. Vol. 75, n° 3, p. 1155-1161.
- WANG, Liang, BENZINGER, Tammie L., SU, Yi, CHRISTENSEN, Jon, FRIEDRICHSEN, Karl, ALDEA, Patricia, MCCONATHY, Jonathan, CAIRNS, Nigel J., FAGAN, Anne M., MORRIS, John C. et ANCES, Beau M., 2016. Evaluation of Tau Imaging in Staging Alzheimer Disease and Revealing Interactions Between β -Amyloid and Tauopathy. In : *JAMA neurology*. 1 septembre 2016. Vol. 73, n° 9, p. 1070-1077. DOI 10.1001/jamaneurol.2016.2078.
- WANG, Zhiqun, YAN, Chaogan, ZHAO, Cheng, QI, Zhigang, ZHOU, Weidong, LU, Jie, HE, Yong et LI, Kuncheng, 2011. Spatial patterns of intrinsic brain activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a resting-state functional MRI study. In : *Human Brain Mapping*. octobre 2011. Vol. 32, n° 10, p. 1720-1740. DOI 10.1002/hbm.21140.
- WEGIEL, Jerzy, KUCHNA, Izabela, NOWICKI, Krzysztof, FRACKOWIAK, Janusz, MAZUR-KOLECKA, Bozena, IMAKI, Humi, WEGIEL, Jarek, MEHTA, Pankaj D., SILVERMAN, Wayne P., REISBERG, Barry, DELEON, Mony, WISNIEWSKI, Thomas, PIRTILLA, Tuula, FREY, Harry, LEHTIMÄKI, Terho, KIVIMÄKI, Tarmo, VISSER, Frank E., KAMPHORST, Wouter, POTEMPSKA, Anna, BOLTON, David, CURRIE, Julia R. et MILLER, David L., 2007. Intraneuronal Abeta immunoreactivity is not a predictor of brain amyloidosis-beta or neurofibrillary degeneration. In : *Acta Neuropathologica*. avril 2007. Vol. 113, n° 4, p. 389-402. DOI 10.1007/s00401-006-0191-4.

WĘGIEL, Jerzy, WISNIEWSKI, Henryk M., DZIEWIĄTKOWSKI, Jerzy, TARNAWSKI, Michał, DZIEWIĄTKOWSKA, Anna, MORYŚ, Janusz, SOŁTYSIAK, Zenon et KIM, Kwang Soo, 1996. Subpopulation of dogs with severe brain parenchymal β amyloidosis distinguished with cluster analysis. In : *Brain Research*. 22 juillet 1996. Vol. 728, n° 1, p. 20-26. DOI 10.1016/0006-8993(96)00373-3.

WEGIEL, Jerzy, WISNIEWSKI, Henryk M. et SOŁTYSIAK, Zenon, 1998. Region- and cell-type-specific pattern of tau phosphorylation in dog brain. In : *Brain Research*. 17 septembre 1998. Vol. 802, n° 1, p. 259-266. DOI 10.1016/S0006-8993(98)00542-3.

WEGIEL, J., WISNIEWSKI, H. M. et SOŁTYSIAK, Z., 1998. Region- and cell-type-specific pattern of tau phosphorylation in dog brain. In : *Brain Research*. 17 août 1998. Vol. 802, n° 1-2, p. 259-266.

WEISGRABER, K. H., RALL, S. C. et MAHLEY, R. W., 1981. Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. In : *The Journal of Biological Chemistry*. 10 septembre 1981. Vol. 256, n° 17, p. 9077-9083.

WELLER, R. O., MASSEY, A., KUO, Y. M. et ROHER, A. E., 2000. Cerebral amyloid angiopathy: accumulation of A beta in interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease. In : *Annals of the New York Academy of Sciences*. avril 2000. Vol. 903, p. 110-117.

WEST, M. J., 1993. Regionally specific loss of neurons in the aging human hippocampus. In : *Neurobiology of Aging*. août 1993. Vol. 14, n° 4, p. 287-293.

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. In : *The Lancet*. 17 septembre 1994. Vol. 344, n° 8925, p. 769-772. DOI 10.1016/S0140-6736(94)92338-8.

WESTPHALEN, R. I., SCOTT, H. L. et DODD, P. R., 2003. Synaptic vesicle transport and synaptic membrane transporter sites in excitatory amino acid nerve terminals in Alzheimer disease. In : *Journal of Neural Transmission*. 1 septembre 2003. Vol. 110, n° 9, p. 1013-1027. DOI 10.1007/s00702-003-0012-z.

WEVERS, A., MONTEGGIA, L., NOWACKI, S., BLOCH, W., SCHÜTZ, U., LINDSTROM, J., PEREIRA, E. F., EISENBERG, H., GIACOBINI, E., DE VOS, R. A., STEUR, E. N., MAELICKE, A., ALBUQUERQUE, E. X. et SCHRÖDER, H., 1999. Expression of nicotinic acetylcholine receptor subunits in the cerebral cortex in Alzheimer's disease: histotopographical correlation with amyloid plaques and hyperphosphorylated-tau protein. In : *The European Journal of Neuroscience*. juillet 1999. Vol. 11, n° 7, p. 2551-2565.

WHITEHOUSE, P. J., MARTINO, A. M., ANTUONO, P. G., LOWENSTEIN, P. R., COYLE, J. T., PRICE, D. L. et KELLAR, K. J., 1986. Nicotinic acetylcholine binding sites in Alzheimer's disease. In : *Brain Research*. 16 avril 1986. Vol. 371, n° 1, p. 146-151.

WHITWELL, Jennifer L., DICKSON, Dennis W., MURRAY, Melissa E., WEIGAND, Stephen D., TOSAKULWONG, Nirubol, SENJEM, Matthew L., KNOPMAN, David S., BOEVE, Bradley F., PARISI, Joseph E., PETERSEN, Ronald C., JACK, Clifford R. et JOSEPHS, Keith A., 2012. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. In : *The Lancet. Neurology*. octobre 2012. Vol. 11, n° 10, p. 868-877. DOI 10.1016/S1474-4422(12)70200-4.

WILLEM, Michael, GARRATT, Alistair N., NOVAK, Bozidar, CITRON, Martin, KAUFMANN, Steve, RITTGER, Andrea, DESTROOPER, Bart, SAFTIG, Paul, BIRCHMEIER, Carmen et HAASS, Christian, 2006. Control of peripheral nerve myelination by the beta-secretase BACE1. In : *Science (New York, N.Y.)*. 27 octobre 2006. Vol. 314, n° 5799, p. 664-666. DOI 10.1126/science.1132341.

WOLFE, Michael S., 2008. Inhibition and modulation of gamma-secretase for Alzheimer's disease. In : *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. juillet 2008. Vol. 5, n° 3, p. 391-398. DOI 10.1016/j.nurt.2008.05.010.

WOLFE, M. S., XIA, W., OSTASZEWSKI, B. L., DIEHL, T. S., KIMBERLY, W. T. et SELKOE, D. J., 1999. Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity. In : *Nature*. 8 avril 1999. Vol. 398, n° 6727, p. 513-517. DOI 10.1038/19077.

WOLK, David A., ZHANG, Zheng, BOUDHAR, Sanaa, CLARK, Christopher M., PONTECORVO, Michael J. et ARNOLD, Steven E., 2012. Amyloid imaging in Alzheimer's disease: comparison of florbetapir and Pittsburgh compound-B positron emission tomography. In : *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 septembre 2012. Vol. 83, n° 9, p. 923-926. DOI 10.1136/jnnp-2012-302548.

WONG, Dean F., ROSENBERG, Paul B., ZHOU, Yun, KUMAR, Anil, RAYMONT, Vanessa, RAVERT, Hayden T., DANNALS, Robert F., NANDI, Ayon, BRAŠIĆ, James R., YE, Weiguo, HILTON, John, LYKETSOS, Constantine, KUNG, Hank F., JOSHI, Abhinav D., SKOVRONSKY, Daniel M. et PONTECORVO, Michael J., 2010. In Vivo Imaging of Amyloid Deposition in Alzheimer Disease Using the Radioligand 18F-AV-45 (Flobetapir F 18). In : *Journal of Nuclear Medicine*. 1 juin 2010. Vol. 51, n° 6, p. 913-920. DOI 10.2967/jnumed.109.069088.

WORLD ALZHEIMER REPORT, 2015. Dementia statistics | Alzheimer's Disease International. In : [en ligne]. 2015. [Consulté le 12 septembre 2017]. Disponible à l'adresse : <https://www.alz.co.uk/research/statistics>.

XU, Y., JACK, C. R., O'BRIEN, P. C., KOKMEN, E., SMITH, G. E., IVNIK, R. J., BOEVE, B. F., TANGALOS, R. G. et PETERSEN, R. C., 2000. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. In : *Neurology*. 9 mai 2000. Vol. 54, n° 9, p. 1760-1767.

YANG, Li-Bang, LINDHOLM, Kristina, YAN, Riqiang, CITRON, Martin, XIA, Weiming, YANG, Xiao-Li, BEACH, Thomas, SUE, Lucia, WONG, Philip, PRICE, Donald, LI, Rena et SHEN, Yong, 2003. Elevated beta-secretase expression and enzymatic activity detected in sporadic Alzheimer disease. In : *Nature Medicine*. janvier 2003. Vol. 9, n° 1, p. 3-4. DOI 10.1038/nm0103-3.

YANG, Xianfeng, TAN, Ming Zhen et QIU, Anqi, 2012. CSF and Brain Structural Imaging Markers of the Alzheimer's Pathological Cascade. In : *PLoS ONE* [en ligne]. 19 décembre 2012. Vol. 7, n° 12. DOI 10.1371/journal.pone.0047406. Disponible à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3526616/>.

YATIN, S. M., VARADARAJAN, S., LINK, C. D. et BUTTERFIELD, D. A., 1999. In vitro and in vivo oxidative stress associated with Alzheimer's amyloid beta-peptide (1-42). In : *Neurobiology of Aging*. juin 1999. Vol. 20, n° 3, p. 325-330; discussion 339-342.

YOON, Sang-Sun et JO, Sangmee Ahn, 2012. Mechanisms of Amyloid- β Peptide Clearance: Potential Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease. In : *Biomolecules & Therapeutics*. mai 2012. Vol. 20, n° 3, p. 245-255. DOI 10.4062/biomolther.2012.20.3.245.

YOSHINO, T, UCHIDA, K, TATEYAMA, S, YAMAGUCHI, Ryoji, NAKAYAMA, H et GOTO, N, 1996. A Retrospective Study of Canine Senile Plaques and Cerebral Amyloid Angiopathy. S.l. : s.n.

YU, C.-H., SONG, G.-S., YHEE, J.-Y., KIM, J.-H., IM, K.-S., NHO, W.-G., LEE, J.-H. et SUR, J.-H., 2011. Histopathological and Immunohistochemical Comparison of the Brain of Human Patients with Alzheimer's Disease and the Brain of Aged Dogs with Cognitive Dysfunction. In : *Journal of Comparative Pathology*. juillet 2011. Vol. 145, n° 1, p. 45-58. DOI 10.1016/j.jcpa.2010.11.004.

YU, Yingxin, HE, Jue, ZHANG, Yanbo, LUO, Huanmin, ZHU, Shenghua, YANG, Yi, ZHAO, Tou, WU, Jiang, HUANG, Yuangui, KONG, Jiming, TAN, Qingrong et LI, Xin-Min, 2009. Increased hippocampal neurogenesis in the progressive stage of Alzheimer's disease phenotype in an APP/PS1 double transgenic mouse model. In : *Hippocampus*. décembre 2009. Vol. 19, n° 12, p. 1247-1253. DOI 10.1002/hipo.20587.

ZANNIS, V. I., BRESLOW, J. L., UTERMANN, G., MAHLEY, R. W., WEISGRABER, K. H., HAVEL, R. J., GOLDSTEIN, J. L., BROWN, M. S., SCHONFELD, G., HAZZARD, W. R. et BLUM, C., 1982. Proposed nomenclature of apoE isoproteins, apoE genotypes, and phenotypes. In : *Journal of Lipid Research*. août 1982. Vol. 23, n° 6, p. 911-914.

ZENG, Q., ZHENG, M., ZHANG, T. et HE, G., 2016. Hippocampal neurogenesis in the APP/PS1/nestin-GFP triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. In : *Neuroscience*. 9 février 2016. Vol. 314, p. 64-74. DOI 10.1016/j.neuroscience.2015.11.054.

ZETTERBERG, Henrik, ANDREASSON, Ulf, HANSSON, Oskar, WU, Guoxin, SANKARANARAYANAN, Sethu, ANDERSSON, Malin E., BUCHHAVE, Peder, LONDOS, Elisabet, UMEK, Robert M., MINTHON, Lennart, SIMON, Adam J. et BLENNOW, Kaj, 2008. Elevated cerebrospinal fluid BACE1 activity in incipient Alzheimer disease. In : *Archives of Neurology*. août 2008. Vol. 65, n° 8, p. 1102-1107. DOI 10.1001/archneur.65.8.1102.

ZHANG, Chen, MCNEIL, Elizabeth, DRESSLER, Lindsay et SIMAN, Robert, 2007. Long-Lasting Impairment In Hippocampal Neurogenesis Associated With Amyloid Deposition In A Knock-In Mouse Model Of Familial Alzheimer's Disease. In : *Experimental neurology*. mars 2007. Vol. 204, n° 1, p. 77-87. DOI 10.1016/j.expneurol.2006.09.018.

ZHANG, Wei, ARTEAGA, Janna, CASHION, Daniel K., CHEN, Gang, GANGADHARMATH, Umesh, GOMEZ, Luis F., KASI, Dhanalakshmi, LAM, Chung, LIANG, Qianwa, LIU, Changhui, MOCHARLA, Vani P., MU, Fanrong, SINHA, Anjana, SZARDENINGS, A. Katrin, WANG, Eric, WALSH, Joseph C., XIA, Chunfang, YU, Chul, ZHAO, Tieming et KOLB, Hartmuth C., 2012. A highly selective and specific PET tracer for imaging of tau pathologies. In : *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2012. Vol. 31, n° 3, p. 601-612. DOI 10.3233/JAD-2012-120712.

ZIABREVA, Iryna, PERRY, Elaine, PERRY, Robert, MINGER, Stephen L., EKONOMOU, Antigoni, PRZYBORSKI, Stefan et BALLARD, Clive, 2006. Altered neurogenesis in Alzheimer's disease. In : *Journal of Psychosomatic Research*. septembre 2006. Vol. 61, n° 3, p. 311-316. DOI 10.1016/j.jpsychores.2006.07.017.

ZIOLKO, Scott K., WEISSFELD, Lisa A., KLUNK, William E., MATHIS, Chester A., HOGE, Jessica A., LOPRESTI, Brian J., DEKOSKY, Steven T. et PRICE, Julie C., 2006. Evaluation of voxel-based methods for the statistical analysis of PIB PET amyloid imaging studies in Alzheimer's disease. In : *NeuroImage*. 15 octobre 2006. Vol. 33, n° 1, p. 94-102. DOI 10.1016/j.neuroimage.2006.05.063.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, DEVIERS Alexandra, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de KLEIN Eléonore intitulée « **Maladie d'Alzheimer et Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Canin : étude bibliographique comparative concernant la pathologie et l'imagerie** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

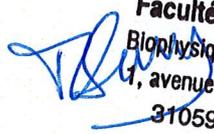
Fait à Toulouse, le 26 septembre 2017
Docteur Alexandra DEVIERS
Maître de Conférences
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
La Directrice de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Isabelle CHMITELIN

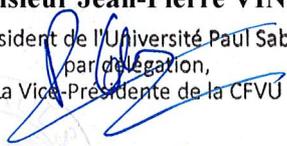


Vu :
Le Président du jury :
Professeur Isabelle BERRY



Faculté de Médecine Rangueil
Biophysique Médicale - CHU Rangueil
1, avenue Jean Poulhès - TSA 50032
31059 TOULOUSE Cedex

Vu et autorisation de l'impression :
Président de l'Université
Paul Sabatier
Monsieur Jean-Pierre VINEL



Le Président de l'Université Paul Sabatier
par déléation,
La Vice-Présidente de la CFVU

Régine ANDRE-OBRECHT

Conformément à l'Arrêté du 20 avril 2007, article 6, la soutenance de la thèse ne peut être autorisée qu'après validation de l'année d'approfondissement.



KLEIN Eléonore

Maladie d'Alzheimer et syndrome de dysfonctionnement cognitif canin : étude bibliographique comparative concernant la pathologie et l'imagerie

Résumé :

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative caractérisée par l'apparition d'une démence progressive dont les lésions évoluent silencieusement pendant plusieurs années avant les symptômes. Son diagnostic de certitude est histopathologique. Le chien présente des altérations histopathologiques similaires associées à des atteintes cognitives appelées syndrome de dysfonctionnement cognitif canin. Ce syndrome semble s'apparenter à une maladie d'Alzheimer en début d'évolution et son étude en phase pré-clinique grâce aux nouvelles techniques d'imagerie moléculaire permettrait de mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie et de tester in vivo de nouveaux traitements. Le chien n'est pas un modèle d'étude parfait, mais il a l'avantage de partager la même diversité environnementale que l'Homme et reste un des modèles d'étude spontanés les plus adaptés pour l'étude de la maladie d'Alzheimer.

Mots clés : maladie d'Alzheimer, modèle animal, syndrome de dégénérescence cognitif canin, imagerie cérébrale, protéines amyloïde et tau

Alzheimer's Disease and Canine Cognitive Dysfunction: a comparative study of pathological and imaging features

Abstract :

Alzheimer's Disease is a progressive neurodegenerative disease; its lesions develop several years before symptoms. The definitive diagnosis is histopathological. The dog develops a syndrome called canine cognitive dysfunction with similar lesions of the brain. These lesions occur with cognitive symptoms that are alike to those seen in Alzheimer's disease. Canine cognitive dysfunction is thought to be like the beginning of Alzheimer's disease and therefore, studying the canine syndrome with novel imaging techniques could be interesting to better understand the physiopathology of the Alzheimer's Disease and evaluate treatments efficiency in vivo. The dog is not the perfect animal model but it shares the same environmental risks and is one of the better spontaneous models of the disease.

Key words : Alzheimer's disease, canine cognitive dysfunction, imaging techniques, amyloid and tau protein