

LA MALADIE D'ALZHEIMER

André Delacourte (1) , Dominique Champion (2) , Patrick Davous* (3)

(1) Directeur de recherche, Inserm U815 1, Place de Verdun, 59045 Lille Cedex

(2) Directeur de recherche, INSERM U 614, Faculté de Médecine, 22 boulevard Gambetta, 76031 Rouen Cedex

(3) Chef de service, Service de Neurologie, Centre Hospitalier Victor Dupouy, 95107 Argenteuil Cedex

* **Auteur correspondant : Dr P.Davous** , Chef de service, Service de Neurologie, Centre Hospitalier Victor Dupouy, 95107 Argenteuil Cedex Tel 01.34.23.18.10 fax 01.34.23.20.11 e.mail :patrick.davous@ch-argenteuil.fr

Résumé

La maladie d'Alzheimer (M.A.) est une maladie neurodégénérative qui détruit progressivement et de façon irréversible l'ensemble des fonctions intellectuelles. On peut distinguer trois grandes étapes dans la connaissance et l'approche que nous avons de cette pathologie dont la prévalence et l'incidence augmentent de façon exponentielle avec l'âge : La première étape depuis Alzheimer jusqu'aux années 1980 est la période descriptive. Elle démontre que les formes à début précoce et à début tardif sont caractérisées par deux types de lésions cérébrales : les plaques amyloïdes extracellulaires et la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) intraneuronale.

La seconde étape, de 1984 à 2004 est analytique. Elle met en évidence que la protéine APP (amyloid protein precursor) joue un rôle central dans l'étiologie. En effet, les mutations génétiques des formes familiales liées aux protéines APP, PS1 ou PS2 comme les formes sporadiques associées à l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E ont en commun d'augmenter le fragment catabolique A β 42 qui forme les plaques amyloïdes. Par ailleurs il est démontré que la DNF est constituée par l'agrégation d'une protéine du cytosquelette, la protéine tau. L'extension corticale du processus d'agrégation de tau, nommé tauopathie, correspond parfaitement bien à l'expression clinique de la MA associant amnésie hippocampique, aphasia impliquant le cortex temporal, apraxie et agnosie impliquant les régions polymodales associatives.

Cette période est marquée par la définition de critères diagnostiques rigoureux, le développement de techniques d'imagerie morphologique et métabolique, de marqueurs biologiques, l'apparition de traitements symptomatiques qui régulent mieux les taux d'acétylcholine et de glutamate. Parallèlement, la convergence des données épidémiologiques dans les pays développés permet de réaliser l'importance du fardeau socio-économique de la MA et des syndromes apparentés: 850.000 cas en 2006, environ 200.000 nouveaux cas chaque année. Cette prise de conscience par tous les acteurs de santé se manifeste par des mesures financières et sociales d'accompagnement et l'installation de réseaux de soins à partir des Centres mémoire de ressources et de recherche (CMRR).

La dernière étape qui vient de démarrer correspond à une nouvelle ère, faite de diagnostics précoces associés au concept de MCI (mild cognitive impairment) et d'essais thérapeutiques issus du consensus selon lequel APP et tau sont les deux cibles thérapeutiques les plus pertinentes.

Mots clés: Maladie d'Alzheimer, physiopathologie, maladie neurodégénérative, dégénérescence neurofibrillaire, amyloïde, protéine tau, plaque sénile, mutations, APP, préséniline, âge, apolipoprotéine E, diagnostic

Summary

Alzheimer's disease (AD) is a degenerative disorder that progressively and irreversibly destroys all cognitive functions. One can distinguish three main stages in the knowledge and approach of this disease whose expansion in terms of prevalence and incidence is increasing exponentially with age. The first stage since the pioneer work of Alzheimer until 1980 is descriptive. It demonstrates that early and late onset Alzheimer-type dementia are both characterized by the presence of two types of brain lesions: extracellular amyloid plaques and intraneuronal neurofibrillary degeneration (NFD).

The second stage, from 1984 to 2004, is analytical. On one hand, it shows that APP (amyloid protein precursor) plays a central role in AD etiology. Indeed, amyloid plaques are composed of Abeta peptides, catabolic products of APP. Mutations from familial AD are directly found on APP, or either on PS1 or PS2 which cleave APP. Transgenic mice with mutated APP develop amyloid plaques. On the other hand, it is demonstrated that NFD results from the aggregation of tau proteins, a microtubule-associated protein. The neocortical extension of tau aggregation, named tauopathy, is perfectly correlated to the clinical expression of AD, with first an hippocampal amnesia, then aphasia involving the temporal cortex, apraxia and agnosia involving the other polymodal association neocortical areas. AD is characterized by simultaneous neocortical tau and Abeta pathologies.

This stage is also marked by the definition of rigorous clinical criteria, the development of morphometric and metabolic imaging techniques, biological markers (tau and Abeta) and symptomatic treatments acting on the regulation of acetylcholine and glutamate levels. In parallel, epidemiological data in well-developed economic countries reveal the enormous and submerging socio-economic burden of AD: approximately 850.000 cases in 2006 and 200.000 new cases each year for France. The awareness at the health, public and political levels results in financial and social measures to cope with the disease and a set up of networks for the follow up of patients such as the "Centres mémoire de ressources et de recherché" (CMRR).

The last stage that has just started is a new era, based on early diagnosis associated with the concept of MCI (mild cognitive impairment) as well as early etiological treatment, with APP and Tau as the therapeutic targets.

Key words: Alzheimer's disease, physiopathology, neurodegenerative disorders, neurofibrillary degeneration, tau, tauopathy, amyloidosis, amyloid plaque, mutations, APP, Abeta, presenilin, age, apolipoprotéin E, diagnosis, treatment.

I -Introduction

La maladie d'Alzheimer (M.A.) est une maladie neurodégénérative conduisant progressivement et irréversiblement à la perte de la mémoire (amnésie) et des fonctions cognitives (aphasie, apraxie, agnosie). Deux sources importantes d'informations permettent de préciser la cascade des dysfonctionnements cellulaires et moléculaires qui caractérisent cette pathologie: - l'analyse spatiotemporelle des deux types de lésions qui envahissent progressivement le cortex cérébral, à savoir les plaques amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire, - la découverte des mutations génétiques responsables des formes familiales autosomiques dominantes. Au total, ces données permettent de proposer un schéma d'ensemble des grandes étapes de la MA, de l'altération moléculaire à l'atteinte des fonctions cognitives. Cependant, quelques questions de fond n'ont pas encore trouvé de réponses.

II – Les lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer (M.A.)

Le diagnostic clinique de M.A. est confirmé lorsque l'examen neuropathologique permet de démontrer la présence de deux types de lésions cérébrales, les plaques amyloïdes et les neurones en dégénérescence neurofibrillaire, en abondance dans la substance grise du néocortex (1) (2). Ces lésions ont été identifiées au début du siècle, grâce aux techniques histologiques d'imprégnation argentique (3). La caractérisation immuno-chimique de ces lésions, à partir des années 1984, permet de distinguer deux processus dégénératifs distincts à l'origine de ces lésions: l'amyloïdogénèse (Figure 1) et la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) (Figures 2 et 3). En parallèle à ces lésions on peut observer d'autres modifications cérébrales, macroscopiques (atrophie, dilatation ventriculaire) et microscopiques (perte neuronale, réaction gliale et microgliale, altération des microvaisseaux).

II.1 L'amyloïdogénèse (Figure 1)

Dans la substance grise du cortex cérébral des patients Alzheimer abondent des dépôts de substance amyloïde, sphériques, plus ou moins compacts. Il s'agit des plaques amyloïdes, très bien colorées par des colorants tels que le rouge Congo ou la thioflavine (Fig.1A) (4). A l'échelle de la microscopie électronique, la substance

amyloïde est formée de filaments compacts, de 6 à 10 nm de diamètre, situés dans le domaine extracellulaire (Figure 2).

La substance amyloïde de la M.A est constituée d'un polypeptide de 39 à 43 résidus d'acides aminés, appelé peptide A β (amyloïde bêta) (5). Le peptide A β est un produit catabolique normal dérivant d'une protéine de grande taille nommée APP (amyloid protein precursor). La protéine APP est une protéine ubiquitaire, de toutes les espèces animales et de tous les types cellulaires. Son ou ses rôles ne sont pas encore bien connus, mais on peut présager qu'ils sont importants (Figure 4). Le peptide A β est secrété suite à une série de coupure de APP par des enzymes nommées secrétases. On distingue deux voies essentielles : la voie amyloïdogénique qui forme le peptide A β , et la voie non-amyloïdogénique (Figure V).

Dans la M.A, le peptide A β s'accumule dans le parenchyme nerveux pour former des dépôts diffus, nommés dépôts pré-amyloïdes puisqu'ils ne possèdent pas encore les propriétés physico-chimiques de la substance amyloïde (agrégats protéiques compacts sous forme de structure bêta) (Fig. 1C). Les dépôts diffus contiennent essentiellement du peptide A β 1-42, et probablement du peptide x-42, puisque clivé et hétérogène dans sa partie N-terminale (6), qui vont se compacter de plus en plus (dimères, oligomères, polymères, protofilaments, filaments, fibrilles (7)) et attirer en périphérie d'autres types de peptides A β , en particulier A β 1-40 (8). On note également la présence de dépôts intraneuronaux (9). Ces dépôts pré-amyloïde et amyloïdes envahissent la presque totalité du cortex cérébral (10) et diffusent essentiellement dans la substance grise corticale, et plus particulièrement dans les couches néocorticales II et III. Ils sont également présents dans la région hippocampique. Le cervelet est relativement bien épargné. Le peptide A β s'accumule également, à des taux variables, dans la paroi des artérioles et des capillaires pour former l'angiopathie amyloïde (11).

Certaines plaques amyloïdes sont entourées par une couronne de neurites en dégénérescence neurofibrillaire (Fig. 1D). Elles sont nommées "plaques neuritiques" ou "plaques séniles" colorables aux sels d'argent et décrites par André Léri (12) ou Aloïs Alzheimer (3) (Figures 1 et 3). Cette lésion se développe dans les stades plus tardifs de la M.A (13).

Les cellules microgliales, cellules similaires à des macrophages, sont souvent au contact des plaques séniles, ainsi que des astrocytes hypertrophiés, témoins d'une réaction gliale. Ces plaques « matures » seront digérées progressivement par les cellules microgliales et les astrocytes tandis que d'autres plaques se formeront en parallèle (13).

II.2 La dégénérescence neurofibrillaire (DNF) (Figures 2 et 3)

La DNF peut-être visualisée par les techniques d'imprégnation argentique, mises au point au début du siècle (Fig. 3A) et utilisées par Aloïs Alzheimer dans sa description princeps d'une forme jeune de M.A (3). La DNF correspond à une accumulation intraneuronale de fibrilles formées de filaments très caractéristiques, appelés les paires de filaments appariées en hélice ou PHF (paired helical filaments des anglo-saxons) (14). Ces filaments pathologiques sont d'excellents marqueurs ultrastructuraux du processus dégénératif de type Alzheimer (Fig. 2B). Les PHF sont également observés dans les neurites en dégénérescence qui abondent dans le neuropile et à la périphérie des plaques amyloïdes. Les PHF sont constitués par l'assemblage de protéines microtubulaires Tau. Rappelons que la protéine tau est une protéine qui stabilise les microtubules, qui sont eux-mêmes à la fois les rails du transport intra-neuronal et les structures de soutien de l'espace tridimensionnel du neurone.

La protéine tau peut stabiliser les microtubules, normalement très instables, par deux mécanismes de régulation : d'abord il y a 6 isoformes différentes et selon le jeu d'isoformes impliqués, l'interaction stabilisatrice sera plus ou moins forte avec les microtubules (Figure 6). Ensuite, l'état de phosphorylation de tau va également jouer (Figure 7). Les protéines tau régulent la stabilité des microtubules en fonction de leur état de phosphorylation. Une phosphorylation anormale de tau entraîne le désassemblage des microtubules, puis par conséquence le blocage du transport des vésicules-cargo, bloquant ainsi toute l'intendance neuronale et provoquant le processus de DNF (15).

Au cours de la Maladie d'Alzheimer, les protéines Tau s'agrègent sous forme de PHF. Ces protéines sont anormalement phosphorylées (Fig.7). Des anticorps dirigés contre les sites de phosphorylation anormale des protéines Tau permettent une visualisation et une quantification spécifique de la DNF sur les plans histologique (Fig. 3) et biochimique (Fig.8) (16). Au total, les protéines Tau agrégées ou anormalement phosphorylées sont d'excellents marqueurs immunochimiques du processus de DNF.

L'observation histologique des régions cérébrales de patients Alzheimer montre que la DNF affecte principalement la région hippocampique, en particulier le champ CA1 de l'hippocampe et les grandes cellules pyramidales des couches II, III et V de la substance grise néocorticale (17).

La DNF est un processus dégénératif qui s'installe progressivement dans les différentes aires cérébrales, selon une séquence et une hiérarchie qui a été précisée par les neuropathologistes ((18); (19); (17)) et les biochimistes (16). On parlera des stades de Braak de 0 à VI pour la DNF visualisée par histologie et/ou immunohistochimie ou des stades de pathologie tau (ou tauopathie) de 0 à 10 pour une quantification biochimique. Cette dernière est basée sur la mise en évidence d'une signature biochimique de la DNF, visualisée par la technique des immunoempreintes. Elle met en évidence un triplet de protéines Tau pathologiques dans la maladie d'Alzheimer (Tau 60, 64, 69). Il est ainsi possible d'établir une cartographie biochimique cérébrale de la tauopathie (20). Cette approche biochimique permet de distinguer 10 stades qui correspondent à 10 régions cérébrales qui sont touchées successivement par la DNF au cours de la M.A. et de distinguer trois groupes (figure 8):

- le vieillissement "pathologique" (stades S0 à S3) avec une atteinte systématique de la région entorhinale et parfois hippocampique pour les témoins non-déments âgés de plus de 75 ans (S1 à S3)
- une phase infra-clinique, allant jusqu'au stade S6, avec une atteinte du cortex temporal, et correspondant au concept du MCI.
- une phase clinique (Stages 7 à 10) où la pathologie tau envahit les régions polymodales associatives, puis les régions primaires sensibles et motrices ainsi que de nombreux noyaux sous-corticaux(16). Pour cette phase on observe une intensification des dépôts amyloïdes.

II.3 La perte neuronale

La perte neuronale se manifeste par une atrophie du cerveau, variable selon les cas, mais qui est parfois très importante. On détecte parfois une spongiose laminaire dans le ruban de substance grise corticale qui révèle une perte neuronale sévère. L'IRM permet d'objectiver cette atrophie qui est d'abord hippocampique, puis temporale et frontale. La perte neuronale est, pour diverses raisons méthodologiques, difficile à quantifier (21).

II.4 La gliose réactionnelle

Une réaction gliale importante est observée parallèlement à la perte neuronale. Elle est visualisée sur coupe histologique par la présence d'astrocytes hypertrophiques, et démontrée biochimiquement par l'augmentation considérable des taux de GFAP (Glial Fibrillary Acidic protein), protéine de base des filaments gliaux (22). Le rôle des astrocytes au cours de la gliose est principalement de phagocyter les neurones morts.

On observe également une importante concentration de cellules microgliales, qui ont un rôle de phagocytose des lésions cérébrales et participent à la réaction inflammatoire.

III - L'atteinte des systèmes de neurotransmetteurs

III-1 Le système cholinergique

Le système cholinergique est le plus précocement atteint dans la M.A. L'activité de l'enzyme de synthèse de l'acétylcholine, la choline acetyltransferase (ChAT), est anormalement basse dans le cerveau des patients Alzheimer, surtout dans les régions affectées par la maladie comme l'hippocampe et le cortex cérébral (23). Les neurones cholinergiques sont situés essentiellement d'une part dans le septum avec des projections vers l'hippocampe et d'autre part dans le noyau basal de Meynert, avec des projections diffuses vers le cortex. Le métabolisme de APP et A β semblent étroitement liés à l'activité cholinergique (Fig. 9) (24).

L'acétylcholinestérase (AChE) dégrade l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique. Les anticholinestérasiques qui inactivent cette enzyme et augmentent les taux d'acétylcholine, sont la base des traitements symptomatiques actuels contre la maladie d'Alzheimer

Les récepteurs cholinergiques: Les agonistes muscariniques et nicotiniques pourraient avoir une activité pharmacologique intéressante, en interférant avec le métabolisme de l'APP et de ses catabolites (25) (26) (27). Les récepteurs muscariniques situés sur les neurones post-synaptiques sont relativement épargnés. L'activation des récepteurs muscariniques M1 provoque une activation de la PKC, qui stimule la voie non-amyloïdogénique, avec une sécrétion du fragment sAPP alpha neuroprotecteur et une diminution du peptide A β , potentiel neurotoxique (Figures 5 et 9). Les récepteurs nicotiniques sont des canaux ioniques, situés essentiellement du côté présynaptique, avec une action sur le relargage d'acétylcholine. Le peptide A β a une haute affinité pour les récepteurs nicotiniques alpha 7 et pourrait exercer sa toxicité en partie via cette interaction (28).

III.2 Les autres systèmes de neurotransmetteurs

La DNF va s'étendre rapidement à de nombreuses régions corticales et sous-corticales, ce qui explique que de nombreux systèmes de neurotransmetteurs soient atteints. A vrai dire, aucun système ne semble épargné, qu'il soit glutamatergique, monoaminergique ou GABAergique.

Les grandes cellules pyramidales atteintes d'une manière privilégiée par la DNF sont glutamatergiques.

IV - Physiopathologie

IV.1 Les données génétiques indiquent que l'étiologie de la M.A. résulte d'un dysfonctionnement du carrefour métabolique de la protéines APP.

Dans les formes familiales ainsi que dans les modèles cellulaires (cellules transfectées avec le gène de l'APP ou de PS1 mutée) et animaux (animaux transgéniques avec le gène APP muté), les mutations pathologiques de chacun des trois gènes provoquent une augmentation de la production de A β et du rapport A β 1-42 sur 1-40. De plus, les souris transgéniques avec APP muté développent de nombreuses plaques amyloïdes. Cet effet est augmenté avec le transgène PS1 muté. Nous pouvons en conclure que ces trois gènes agissent sur le même carrefour métabolique où la protéine APP y joue un rôle central. Les présénilines agissent sur le catabolisme de APP, car elles sont un des membres du complexe « gamma sécrétase » qui coupe l'APP en position gamma ou epsilon (Figures 5 et 10) (29). Les autres partenaires du complexe sont la nicastrine, Pen-2 et APh1 (30).

IV. 2 Les signes cliniques sont liés à l'extension de la DNF dans les régions corticales associatives

La plupart des études de corrélation entre plaques amyloïdes, DNF et signes cliniques indiquent que la DNF dans les régions néocorticales associatives est solidement corrélée aux manifestations cliniques ((31); (17), (32), (16)). Le stade MCI est corrélé avec la présence de DNF dans l'hippocampe et le cortex temporal (33) (34) (16) (35). De même, la DNF n'est corrélée que si un certain seuil de destruction neuronale est atteint, lorsque le système de compensation par les neurones encore fonctionnels ne peut plus suppléer (Figure 8 et 11). Les plaques séniles (plaques neuritiques) sont également très bien corrélées à la démence, mais on peut noter qu'elles correspondent à la coexistence de deux types de lésions: il s'agit de dépôts d'A β entourés de neurites en dégénérescence marqués par les anticorps anti-Tau. Ces plaques neuritiques indiquent bien que la maladie d'Alzheimer est la coexistence, ou la synergie entre deux processus pathologiques: l'amyloïdogénèse et la dégénérescence neurofibrillaire (figures 10 et

11). Par contre les dépôts amyloïdes sont observés fréquemment chez les non-déments âgés, indiquant qu'ils sont présents en phase préclinique. Ils augmentent en quantité et hétérogénéité au cours de la phase clinique (36). Ils sont également nombreux dans la maladie à corps de Lewy (37).

IV. 3 Quelle est la cause précise de la mort neuronale?

Deux hypothèses s'affrontent autour de la cible centrale et consensuelle, la protéine APP: le gain de fonction toxique du peptide A β ou la perte de fonction de la protéine APP.

Gain de fonction toxique :

- Tout d'abord, le peptide A β est hétérogène et il apparaît de plus en plus que ce sont les formes N-tronquées qui sont les plus pathogènes (6) (38).
- A β se trouve lui même dans différents compartiments et sous différents formes qui ont toutes été incriminées dans la toxicité, mais plus particulièrement les oligomères, ceux-ci pouvant altérer le fonctionnement synaptique (39).
- Tout récemment, il a été montré que les agrégats A β intraneuronaux sont les plus toxiques (40).

La perte de fonction de APP :

La cause de la dégénérescence pourrait être due à une altération des fonctions physiologiques de l'APP (Figure 4). Cette hypothèse est également crédible pour les raisons suivantes :

- Le fragment sAPPalpha sécrété par les cellules du tissu nerveux a des propriétés neurotrophiques (41).
- Le fragment cytosolique AICD relargué après coupure par la gamma sécrétase est probablement un facteur de transcription pour l'activation de gènes impliqués dans la clairance de A β , comme la néprilysine (42), et peut-être d'autres gènes impliqués également dans les fonctions trophiques (43).
- Ces fragments diminuent en quantité et qualité au cours de la M.A (44).
- L'amyloïde A β ne serait qu'un reflet et une conséquence de ces dysfonctionnements (45) (46).

Ces deux hypothèses, gain de fonction toxique et perte de fonction, ne sont pas totalement opposées dans la mesure où l'on peut développer des stratégies thérapeutiques qui visent ces deux aspects simultanément (figure V).

IV.4 Peut-on avoir une vue d'ensemble de la cascade pathologique conduisant à la

M.A ?

On peut raisonnablement proposer un schéma de la physiopathologie de la M.A sporadique en deux figures (10 et 11) qui expliquent la progression dans le temps et dans l'espace et prennent en compte les dysfonctionnements moléculaires observés à l'échelle cellulaire.

Il est clair que la physiopathologie des formes familiales est différente, étant donné qu'il s'agit de formes autosomiques dominantes à pénétrance complète. Il est alors tentant de penser, pour rester dans la lignée de ce que nous savons des formes sporadiques, que c'est cette pathologie tau qui sera enflammée par le dysfonctionnement APP pour se développer rapidement et donner cette forme sévère et rapide de la M.A. Nous devons signaler que certains auteurs pensent que les formes familiales s'expliquent uniquement par les dépôts amyloïdes, ce qui a généré cette hypothèse très répandue de la cascade amyloïde (47) (48). A l'heure actuelle, APP et tau sont reconnues comme étant les deux cibles thérapeutiques pour un traitement curatif.

IV. 5 Facteurs et co-facteurs de la maladie d'Alzheimer

La longue et complexe cascade de dysfonctionnements moléculaires, cellulaires, tissulaires sur les plus de 20 à 40 ans de la phase infraclinique est modulée par de nombreux co-facteurs. La liste de ces co-facteurs est vraisemblablement très longue. Cependant, le poids de chaque facteur est différent, et peut être variable selon les individus, expliquant la micro-hétérogénéité de la MA (49).

A - Les facteurs génétiques:

Les mutations pathologiques: comme déjà mentionné, elles indiquent incontestablement le point de départ de la pathologie, le carrefour métabolique de la protéine APP ((50); (51); (52) (53) (54)).

Les facteurs de risque génétiques: L'augmentation de l'allèle $\epsilon 4$ dans la population alzheimerienne suggère que l'apoE E4 est un facteur de risque de la M.A. (55) (56). L'allèle $\epsilon 2$ de l'apoE serait un facteur neuroprotecteur (57).

B - Les lésions amyloïdes:

Le dysfonctionnement de la protéine APP (impliquant le rôle trophique et/ou la neurotoxicité du peptide AB) va altérer le fonctionnement neuronal. La protéine APP étant ubiquitaire et les dépôts d'amyloïde étant observés

précocement dans la totalité des régions cérébrales, sans spécificité régionale, on peut penser que le fardeau "amyloïde" pèse sur la totalité du tissu cérébral (figure 11).

C - La vulnérabilité neuronale visualisée par la DNF:

Le fardeau APP est global mais en toute logique il portera d'abord son action sur la ou les régions les plus vulnérables (Figure 11). Or, nous savons que les régions entorhinale et hippocampique sont vulnérables au cours du vieillissement. Ces régions vont présenter systématiquement une DNF (parfois sans plaque amyloïde) détectable par approche biochimique systématiquement à partir de l'âge de 75 ans, mais souvent bien avant si l'on examine les cerveaux avec des techniques immunohistochimiques.

D - les phénomènes inflammatoires:

la présence d'une réaction gliale et microgliale et de protéines du complément C1q et MAC (membrane attack complement) soulignent que ce processus peut-être un co-facteur important du processus dégénératif. Certains parlent de boucle autotoxique de l'inflammation. La réaction microgliale peut être médiée par le peptide A β , via son domaine de liaison HHQK (Figure 3) (58). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens pourraient ralentir le cours de la M.A.

E - Les autres cofacteurs:

Tous les facteurs qui interviennent sur la survie neuronale vont moduler la pathologie. On peut ainsi comprendre le rôle des neurostéroïdes (59) et en particulier des œstrogènes (60) (61, 62). Au cours de la MA, la production de ROS (reactive oxygen species) et un processus de glycation ont été démontrés (63). Ceci sous entend que le stress oxydatif est un des co-facteurs de la M.A. et que des traitements anti-oxydants pourraient ralentir le développement de la pathologie (64).

Par ailleurs, la M.A étant une pathologie dont le premier facteur de risque est l'âge, on n'oubliera pas tous les phénomènes de co-morbidité qui s'attaqueront en priorité à la réserve neuronale ou à la neuroplasticité. On pense d'abord aux altérations vasculaires, et il semble établi que l'hypertension non soignée anticipe l'arrivée de la M.A de plusieurs années (65).

Enfin, d'autres facteurs liés au bon développement cérébral, à l'éducation et au total à la réserve neuronale sont, en toute bonne logique, des facteurs neuroprotecteurs (66) (67).

Au total, les progrès dans le domaine de la génétique et des marqueurs moléculaires ont conduit à l'identification des étapes physiopathologiques de la M.A. Ceci a permis d'éliminer un certain nombre d'hypothèses étiologiques telles que l'aluminium, l'hypothèse virale, un rôle des prions, ou une origine auto-immune.

V Modélisation de la physiopathologie Alzheimer

V.1.Modèles pour le gain de fonction toxique de A β

Les souris transgéniques avec les gènes APP ou APP+PS1 mutés développent de nombreuses plaques amyloïdes mais pas de véritable processus de DNF ((50) (52) (53) (54). Certains modèles ont une perte neuronale bien marquée dans la région hippocampique et des dépôts intra-neuronaux de peptide A β (54).

V.2.Modèles pour la perte de fonction de APP

La ou les fonctions précises de APP n'étant pas encore connues, il est difficile de faire des modèles basés sur cette hypothèse d'une perte de facteurs trophiques générés par APP comme inducteur ou stimulateur de la dégénérescence dans la MA. On peut noter que des souris transgéniques avec APP muté mais avec un transgène supplémentaire qui est une alpha-sécrétase (ADAM 10) ont une augmentation du facteur neurotrophique sAPPalpha, une diminution des plaques et une récupération des troubles cognitifs (68).

V.3.Modèles pour la tauopathie de type Alzheimer

La tauopathie dans la M.A est un processus dégénératif incontournable et déterminant. Pour autant, cette tauopathie n'a pas de fondement génétique clair. De ce fait, sa modélisation repose essentiellement sur les formes familiales de dégénérescence frontotemporale, qui résultent de mutations autosomiques dominantes sur le gène tau. Les modèles murins avec la tau mutée développent une dégénérescence neurofibrillaire (69) (70) (71). Des modèles simplifiés ont été proposés dans d'autres espèces et permettent de trouver des facteurs de modulation des kinases et phosphatases susceptibles de modifier l'état de phosphorylation de la protéine tau, afin d'éviter son agrégation.

V.4. Les modèles combinant APP et tau

Afin de peaufiner le modèle animal, des souris transgéniques avec des combinaisons de gènes humains mutés de l'APP, PS1 et Tau ont été mis au point (72) (73). Il s'agit de savoir si ces modèles reflètent une coexistence de processus pathologiques ou une synergie, comme dans la maladie d'Alzheimer (Figure 11).

Au total, l'ensemble de ces approches expérimentales permettra peut-être la modélisation globale des processus dégénératifs observés dans la M.A., qui est absolument nécessaire pour développer efficacement les approches thérapeutiques curatives.

VI Approches moléculaires du diagnostic de la maladie d'Alzheimer

La bonne connaissance de la physiopathologie de la MA permet d'affiner les différentes approches diagnostiques, qui du point de vue moléculaire sont neuropathologiques, biochimiques, biologiques et génétiques (74).

VI.1 Le diagnostic neuropathologique

Le diagnostic de certitude de la MA nécessite impérativement un examen neuropathologique, histologique et/ou immunohistochimique. Il doit mettre en évidence la présence de nombreuses plaques amyloïdes corticales, comptabilisées selon les critères du CERAD (75), et une dégénérescence neurofibrillaire observée dans la région hippocampique, le cortex temporal et les aires corticales associatives, selon les stades V et VI de Braak (1). La distribution spatiale des lésions cérébrales est un élément important du diagnostic. A noter que les dépôts amyloïdes, pas plus que la DNF, ne sont spécifiques à la maladie d'Alzheimer. En effet, les plaques amyloïdes sont également fréquentes dans la démence à corps de Lewy (76) (37), et la DNF est observée dans une quinzaine de maladies neurodégénératives (77) (78). La spécificité de la maladie d'Alzheimer est de retrouver ces deux lésions simultanément dans la presque totalité des régions corticales.

VI.2 Le diagnostic biochimique

D'une manière similaire au diagnostic neuropathologique, il est possible de quantifier les deux processus dégénératifs de la MA, l'amyloïdogénèse et la dégénérescence neurofibrillaire, par un dosage biochimique effectué sur des prélèvements de tissu cérébral. Il s'agira de quantifier le peptide A β 42 ou 40 insoluble des plaques amyloïdes, selon 10 stades qui vont de 0 à 1 mg de peptide A β par gramme de tissu cérébral (36). On peut également quantifier les protéines tau pathologiques de la DNF, selon 10 stades qui correspondent aux 10 régions cérébrales touchées successivement (Figures 8 et 11). On peut également quantifier les agrégats d'alpha-synucléine qui forment les corps de Lewy et que l'on retrouve dans un certain nombre de syndrome parkinsoniens (37). Ce point est important dans la mesure où les chevauchements entre pathologie Alzheimer et pathologie à corps de Lewy sont importants.

Cette approche moléculaire est complémentaire à l'approche neuropathologique. L'intérêt est de quantifier plus facilement, plus rapidement et quantitativement les lésions cérébrales. Elle permet également de préciser la nature des protéines tau pathologiques (77) (78).

Cette approche biochimique globale permet de faire la distinction entre le vieillissement cérébral "usuel" et les stades infracliniques de la MA d'une part, et entre stade infraclinique et clinique de la MA (16) (36).

VI.3 Le diagnostic biologique

Les marqueurs biologiques les plus logiques sont ceux qui sont en rapport avec les deux processus dégénératifs caractérisant cette pathologie: l'amyloïdogénèse et la dégénérescence neurofibrillaire. et de nombreuses équipes indiquent qu'il y a une augmentation significative des protéines tau normales et phosphorylée ainsi qu'une diminution significative du peptide A β 1-42 dans le LCR des patients Alzheimer. La spécificité et la sensibilité de ces tests est de l'ordre de 85%. Cette approche est donc utile au clinicien qui peut y recourir également pour repérer les patients MCI à risque de conversion (79) (80).

VI.4 Le diagnostic génétique

Le diagnostic génétique est applicable aux formes familiales autosomiques dominantes, qui sont relativement rares (1000 cas familiaux détectés en France pour 850.000 formes sporadiques). Il s'agira de détecter des mutations pathologiques sur les gènes de APP, PS1 et PS2 (81) (82).

L'apport du génotype de l'apolipoprotéine E a été très discuté. Il est bien reconnu que l'apoE de type E4 est un facteur de risque important, mis en évidence par les études épidémiologiques. Cependant, au niveau d'un diagnostic clinique individuel, l'apport est très limité (83).

VII Epidémiologie et Génétique

Les études épidémiologiques ont montré l'augmentation exponentielle de la prévalence et de l'incidence de la MA en fonction de l'âge, avec un doublement par tranche de 5 ans entre 65 et 85 ans ainsi qu'une plus forte prévalence féminine. L'estimation de la prévalence et de l'incidence ont donné lieu à des résultats assez disparates entre différentes études. Les taux les plus bas sont ceux du groupe Eurodem (qui regroupe plusieurs cohortes Européennes) et les plus élevées celles de la Cardiovascular Health Study nord-américaine. Les données de l'étude Paquid (Personnes âgées Quid) sont intermédiaires. Selon ces estimations, il y aurait environ 850 000 personnes atteintes de MA et syndromes apparentés en France et 220 000 nouveaux cas par an. Ces cas surviennent pour 72% chez les femmes, et pour 73% chez des personnes âgées de 80 ans et plus (84).

De nombreuses études ont mis en évidence l'existence d'une agrégation familiale de la maladie d'Alzheimer : le risque relatif pour les sujets ayant un seul apparenté atteint est de 2.6 tandis qu'il est de 7,5 chez les patients ayant au moins 2 apparentés malades. L'analyse des cas familiaux a apporté une information importante en montrant que dans une petite minorité de cas seulement (environ 1000 cas estimés en France), la maladie d'Alzheimer obéit à un déterminisme mendélien simple. Ce sous- groupe se caractérise par une transmission autosomique dominante avec une pénétrance complète avant 60 ans (toutes les personnes atteintes débute la maladie avant 60 ans). Cependant, les études de liaison génétique ont rapidement mis en évidence l'hétérogénéité génétique au sein de ces formes autosomiques dominantes, suggérant ainsi l'implication de gènes différents selon les familles étudiées. L'identification de ces gènes au cours de ces dernières années a permis une avancée considérable dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie.

VII.1. Le gène de l'APP

Le premier gène identifié intervenant dans les formes autosomiques dominantes de la maladie d'Alzheimer à début précoce fut le gène du Précurseur de l'Amyloïde (APP), situé sur le bras long du chromosome 21. Ce gène code pour une protéine transmembranaire, dont la forme la plus longue comporte 770 acides aminés qui contient, à la jonction

des domaines membranaires et extra cellulaire, la séquence correspondant au peptide A β . Les mutations du gène APP, identifiées dès 1991 (85), ont pu être détectées dans certaines familles atteintes de maladie d'Alzheimer à début précoce. Ces mutations affectent principalement 2 régions du gène APP. Le premier site concerne les codons 714/717. Le second site concerne les codons 670/671 et cette double mutation, présente dans une seule famille, est connue sous le nom de mutation "suédoise" (86). De façon intéressante, ces 2 sites de mutation correspondent, au niveau de la séquence protéique, aux 2 extrémités du peptide A β . D'autres mutations beaucoup plus rares (mutation Dutch, Flamande, Arctique, Iowa), ont été mises en évidence dans la séquence codante du peptide A β . Ces mutations sont responsables de la production d'un peptide modifié et sont associées à des dépôts vasculaires prédominant (angiopathie amyloïde cérébrale). Récemment, une duplication du gène APP a été mise en évidence dans des familles présentant une maladie d'Alzheimer précoce associée à des hémorragies cérébrales et à une angiopathie amyloïde sévère (87). L'effet de surdosage génique est donc identique à celui existant chez les patients trisomiques 21, lesquels présentent précocement les lésions parenchymateuses de la maladie d'Alzheimer associées à une angiopathie amyloïde sévère.

VII.2. Le gène de la préséniline 1

Dès 1992, les études de liaison génétique avaient montré que l'un des loci impliqués majoritairement dans les formes familiales de maladie d'Alzheimer à début précoce était localisé sur le chromosome 14q24.3. Il a fallu attendre 1995 pour que le gène correspondant soit identifié (88). Ce gène, appelé préséniline 1 (PS1) code pour une protéine membranaire de 467 acides-aminés comprenant 7 à 9 domaines transmembranaires et une grande boucle hydrophile située entre le sixième et septième domaine transmembranaires. La protéine correspondante est retrouvée dans les neurones essentiellement au niveau du reticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi. Elle intervient dans la coupure gamma secretase qui libère le peptide A β à partir de son précurseur. Depuis la publication de la séquence de la préséniline 1, de nombreuses publications ont documenté des mutations de PS1 chez des patients atteints de forme familiale d'Alzheimer débutant avant 60 ans. A ce jour, près de 140 mutations différentes ont été décrites, ce qui indique donc une considérable hétérogénéité allélique. Dans les familles françaises, nous avons identifié 48 mutations différentes dans 54 familles. Le gène PS1 est considéré comme le gène majoritairement impliqué dans les formes autosomiques dominantes de la maladie d'Alzheimer, puisqu'une mutation de ce gène a pu être détectée dans environ 70% des patients atteints de forme familiale de maladie d'Alzheimer à début précoce (81). Presque toutes les

mutations du gène PS1 actuellement documentées sont des mutations faux-sens substituant un acide aminé à un autre. Les mutations sont très largement distribuées tout le long du cadre de lecture de PS1 avec une prédominance pour le domaine transmembranaire 2 (30%) et la grande boucle hydrophile 6 (37,5%). Pour une raison encore mal comprise, certaines de ces mutations sont associées sur le plan neuropathologique à des dépôts particuliers (plaques « cotonneuses »), lesquelles s'accompagnent souvent d'une présentation clinique particulière avec présence d'une paraplégie spastique.

VII.3. Le gène de la préséniline 2

Le gène de la préséniline 2 (PS2) est situé sur le chromosome 1 en position q31.42. Ce gène a été identifié grâce à sa forte homologie de séquence en acides aminés (67%) avec le gène PS1. A ce jour, seulement une dizaine de mutations faux-sens du gène PS2 ont été décrites. Une mutation de ce gène est responsable des cas de maladie d'Alzheimer présents dans un isolat ethnique particulier, celui des "Allemands de la Volga". Mis à part cette mutation résultant d'un effet fondateur, les autres mutations de PS2 sont très rares. Nous avons séquencé le cadre de lecture du gène PS2 dans de nombreuses familles Françaises et n'avons détecté aucune altération sur ce gène. Il est à noter que l'âge de début des formes familiales d'Alzheimer associées à une mutation de PS2 semble plus tardif que dans les formes associées à une mutation de PS1, puisque cet âge de début dans les familles de la Volga est en moyenne de 52 ans avec des extrêmes allant de 40 à 85 ans.

En conclusion, l'hétérogénéité génétique des formes autosomiques dominantes de maladie d'Alzheimer ne s'accompagne pas d'une hétérogénéité physiopathologique. L'APP et les PSs sont situées sur une même voie biologique, celle de la production du peptide A β , qui est perturbée de la façon similaire par la mutation de chacun de ces gènes (89). Le dénominateur commun de toutes les formes dominantes de Maladie d'Alzheimer est une augmentation du ratio A β (42) / A β (42).

VII.4. APO E4 : un facteur de risque important.

A côté de ces gènes responsables d'un déterminisme mendélien, un quatrième gène impliqué dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer a été identifié. Il s'agit du gène APO E, situé sur le chromosome 19 (90). Ce gène, qui code pour une protéine de 299 acides aminés impliquée dans le transport des lipides, est polymorphe, puisque trois allèles existent dans la population (E2, E3, E4). Les trois variants protéiques APO E se

distinguent par la présence de cystéine ou d'arginine aux positions 112 et 158: E2 (Cys 112, Cys 158), E3 (Cys 112, Arg 158), E4 (Arg 112, Arg 158). La fréquence de l'allèle E4 , qui est de 15% environ dans la population générale, est très augmentée (35 à 40%) chez les sujets atteints de maladie d'Alzheimer. Cette association allélique a d'abord été retrouvée chez des malades âgés, puis étendue à des sujets ayant un âge de début plus précoce. Il existe un effet de dosage génique puisque le risque de développer la maladie d'Alzheimer, comparé à celui des individus non porteurs de l'allèle E4, est augmenté de 2 à 3 fois pour les porteurs d'un allèle E4 et de 12 à 15 fois pour les porteurs de deux allèles (91). L'allèle E2 a, lui, un effet protecteur. L' allèle E4 se comporte donc, au contraire des mutations transmises selon un déterminisme mendéliens évoquées précédemment, comme un simple *facteur de risque génétique*: sa présence n'est ni *suffisante* (des porteurs peuvent ne pas développer la maladie, même à un âge avancé) ni *indispensable* (des non porteurs peuvent être atteints) pour provoquer la maladie d'Alzheimer. L' APO E4 n'est qu'un facteur associé à la maladie, qui augmente le risque de développer celle ci. En d'autres termes, son effet propre est modulé par des facteurs de milieu ainsi que par le contexte génique dans lequel il s'exprime. En conséquence, il n'est pas recommandé d'utiliser le génotypage APO E à des fins de dépistage diagnostique. Enfin, l'allèle E4 joue le rôle d'un gène modificateur dans les formes mendéliennes de maladie d'Alzheimer. Chez un patient portant une mutation de l'APP ou de PS1, l'âge de début de la maladie est diminué de quelques années pour les porteurs d'APO E4.

VII.5. Autres facteurs de risque

Ces dernières années plusieurs études ont attiré l'attention sur le fait que des facteurs de risque vasculaires pourraient également jouer un rôle dans le déterminisme de la MA. Ainsi, le diabète (92) l'hypercholestérolémie (mesurée chez l'adulte sain, 20 ans avant le début des troubles cognitifs) (93,94), l'athérosclérose (95) , ont été mis en cause. Le rôle de l'hypertension artérielle a également été suggéré mais il reste discuté (96). Ces données doivent s'interpréter en fonction des constatations des séries autopsiques qui montrent que 3 à 5 % des MA présentent, outre les lésions classiques, des infarctus hémisphériques étendus alors que 20 à 40% présentent des lésions vasculaires plus diffuses (microinfarctus corticaux, lacunes subcorticales, leucoencéphalopathie, petites hémorragies...)(97). Il convient également de rappeler que l'allèle APO E4 joue un rôle important dans le déterminisme de l'hypercholestérolémie et des lésions athéromateuses (98,99). De fait, dans l'étude de Rotterdam, l'athérosclérose a été associée à la MA principalement chez les sujets APO E4 (95). L'hypercholestérolémie pourrait donc être impliquée dans ces formes

« mixtes » de MA en favorisant le processus athéromateux. Dans ce cas, un facteur de étiologique commun (APO E4) favoriserait à la fois une pathologie vasculaire et une pathologie « Alzheimer » classique, centrée sur le dépôt de peptide A β , les deux processus pouvant à terme avoir un effet synergique sur la survenue de la démence. D'autres études suggèrent de surcroît un rôle direct du cholestérol dans la constitution des dépôts de peptide A β .

L'augmentation de prévalence et d'incidence de la MA chez la femme (particulièrement dans les tranches d'âge élevées) ne peut entièrement être expliquée par une longévité supérieure à celle de l'homme. En conséquence, la diminution post-ménopausique des oestrogènes, sensés exercer des effets neuroprotecteurs, a été invoquée pour expliquer ce risque. Les études ayant exploré le risque de MA chez des femmes ayant reçu un traitement hormonal substitutif ont fait l'objet d'une méta-analyse récente (100). Celle-ci indique que le risque de MA, chez des femmes ménopausées ayant reçu un tel traitement, était réduit de 29% par rapport aux autres femmes. Toutefois les quelques essais de traitement substitutif à visée préventive n'ont pas donné de résultat probant et l'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) ne préconise pas cette indication.

VIII Diagnostic

VIII.1.Le concept de MCI pré-déméntiel

Le concept de MCI pour « mild cognitive impairment » a été développé depuis une dizaine d'années par l'équipe de la Mayo Clinic (101) pour mieux identifier la plainte mnésique de sujets en apparence normaux et analyser son devenir. De fait, de nombreux sujets identifiés « MCI » sont appelés à devenir déments, donnant au MCI une valeur syndromique, non spécifique, d'état prédéméntiel. Actuellement le MCI, traduit en français par « trouble cognitif léger », est défini par des critères précis qui associent :

- une plainte mnésique confirmée par un proche
- un déficit de mémoire objectivé par des tests neuropsychologiques, supérieur à 1.5 écart type de la norme pour l'âge et le niveau culturel
- l'absence d'autre trouble cognitif
- la préservation de l'autonomie dans les activités quotidiennes
- l'absence de démence

Les études de suivi ont montré des résultats très cohérents avec un taux de « conversion » à la démence d'environ 10-15% par an (102,103). Il a donc été proposé (104) un concept de MCI « prodromique » intégrant, outre les critères classiques de Petersen, un profil de déficit mnésique de type « hippocampique », la persistance du déficit à des évaluations successives, l'exclusion de pathologies curables par des examens complémentaires biologiques et d'imagerie cérébrale (Tableau I). De fait, les évaluations neuropsychologiques longitudinales ont bien montré que de nombreux tests étaient perturbés (mémoire épisodique, sémantique, attention, flexibilité mentale...) avec des valeurs prédictives de détérioration relativement sensibles et spécifiques. En revanche, il n'y a pas encore de critères sélectifs pour prédire une évolution vers la MA (la plus fréquente) plutôt que vers une autre forme de démence (105,106). Néanmoins, la distinction proposée par certains de différents types de MCI (amnésique pur, multidomaine, non amnésique) constitue un premier pas vers cette approche prédictive sélective (102,107). Enfin la prédiction du diagnostic peut-être optimisée par l'association à l'évaluation neuropsychologique de paramètres complémentaires de nature biologique (protéines amyloïde et tau du LCR), morphologique (volumétrie entorhinale et hippocampique en IRM) ou métabolique (perfusion temporale interne en SPECT ou PET) (revu par 103). D'autres facteurs comme le sexe féminin, l'isoforme E4 de l'apolipoprotéine E ont été rapportés pour être des facteurs d'évolution délétère. La prévalence du MCI après 75 ans a été estimée à 22% (108). Dans un modèle épidémiologique, il a été estimé que la prévalence du MCI augmenterait de 1% à 42% entre 60 et 85 ans et que le taux de conversion (incidence) de l'état normal au MCI augmenterait de 1% à 11% par an dans la même tranche d'âge (109). Les premiers examens neuropathologiques de sujets présentant un MCI amnésique confirment l'existence de lésions de type Alzheimer dans des proportions semblables à celles des formes précoces de maladie d'Alzheimer (110).

VIII.2. Le diagnostic de démence

Le diagnostic de démence de type Alzheimer repose sur les critères définis par le DSM IV (111) .(Annexe I)

Il peut être suspecté à l'aide de tests simples d'évaluation de l'état mental . comme le Mini Mental State (MMS) de Folstein et al qui est l' un des plus robustes et des plus universellement employés aussi bien à des fins diagnostiques qu' épidémiologiques, évolutives ou thérapeutiques. On retiendra cependant que le MMS permet un dépistage de la démence mais non un diagnostic de MA, a fortiori au stade prédéméntiel.. Les scores sont principalement dépendants de l'âge et du niveau d'instruction (112). Le tableau II indique selon ces critères les valeurs médianes du MMS à des fins diagnostiques.

On peut rapprocher de ce test les batteries neuropsychologiques simplifiées qui n'ont qu'une valeur de dépistage pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer mais ont cependant de bonnes valeurs de sensibilité et spécificité (113,114,115). Ainsi, la

combinaison de deux tests simples comme la mémorisation d'une adresse de cinq items et une épreuve de fluence verbale peut s'avérer aussi efficace que le MMS (116)

VIII.3. Le Diagnostic de Maladie d'Alzheimer.

Parmi les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, trois ont fait l'objet d'un développement spécifique et d'une utilisation internationale: le DSM IV dérivé des versions antérieures DSM III et DSM III-R, la Classification CIM 10 de l'OMS et les critères NINCDS/ADRDA . Pour ces derniers, (117) trois niveaux de probabilité, certaine, probable et possible rappellent la difficulté de conclure cliniquement en l'absence de marqueur spécifique biologique ou d'imagerie, seule l'étude pathologique ayant une valeur formelle pour un diagnostic "certain". Le diagnostic "probable" qui a le meilleur niveau de fiabilité en l'absence de vérification anatomique suppose l'apparition insidieuse de troubles touchant la mémoire et une autre fonction cognitive, une évolution progressive, l'absence de troubles de vigilance, l'exclusion de toute autre cause de démence . On remarquera que le NINCDS, comme le DSM IV, font référence au concept clinique de démence qui est en fait rarement présent au début de la maladie à un stade où les perturbations sont perceptibles cliniquement et font de plus en plus souvent l'objet d'une consultation.

Les informations nécessaires au diagnostic font appel à l'interrogatoire, à l'examen clinique et aux examens complémentaires. Les manifestations les plus fréquentes, bien explorées par les échelles type IADL (Instrumental Activities of Daily Living) sont les oublis, les erreurs topographiques, les difficultés quotidiennes dans les activités demandant une stratégie (utiliser les transports, le téléphone, bricoler, ...), les problèmes d'adaptation aux changements d'environnement, les troubles de la lecture, de l'écriture, la manipulation de sommes d'argent, la gestion de médicaments (Tableau III). Très rapidement, ces troubles conduisent à un isolement social ou à un arrêt de l'activité professionnelle pour les sujets les plus jeunes. Les modifications de la personnalité , des troubles psychiques ou du comportement encore mineurs sont fréquemment associés. Il n'y a pas grand chose à attendre de l'examen clinique où aucun signe physique n'est habituellement présent au début de la maladie. C'est seulement la recherche de signes ou symptômes orientant vers une autre cause (psychiatrique, vasculaire, infectieuse, néoplasique...) qui importe. Pour les sujets les plus âgés, la prise en compte des déficits perceptifs élémentaires (vision, audition), des carences nutritionnelles mais aussi affectives contribue à la fiabilité du diagnostic. De même, toute sémiologie organique atypique, neurologique (épilepsie, troubles de la marche, troubles sphinctériens précoces, signes de localisation) ou non (altération de l'état général, douleurs, fièvre, troubles digestifs, insuffisance cardiaque...) incite à placer des indicateurs de suspicion. Le diagnostic probable ou possible de MA est donc le plus souvent fait, après examen clinique et

examens complémentaires, par exclusion d'autres causes de démences, curables, vasculaires ou dégénératives, la certitude n'étant donnée, actuellement, que par l'examen neuropathologique.

Plusieurs études anatomiques prospectives ont validé, à l'aide de l'imagerie, les critères cliniques, ceux du DSM III, du CERAD, du NINCDS (118) mais, beaucoup de ces études ont accepté le diagnostic de maladie d'Alzheimer malgré des lésions vasculaires de petite taille. Deux études (119,120) ont bien montré que selon les critères anatomiques retenus, le diagnostic de MA pouvait être discuté au profit du diagnostic de démence mixte ou, plus rarement, vasculaire, ce qui a conduit à proposer le concept de MA avec lésions vasculaires (121,122). Néanmoins, les critères neuropathologiques eux-mêmes doivent être mieux standardisés pour réaliser un réel consensus clinico-pathologique (123).

En pratique, les recommandations de l'Académie américaine de Neurologie sont de retenir les critères DSMIIIIR, équivalents du DSMIV (124). Ces critères sont évalués au travers d'études clinico-pathologiques qui ont révélé dans leur majorité une bonne sensibilité, de l'ordre de 81% (49 à 100%) et une spécificité de 70% (47 à 100%) pour un diagnostic « probable », un diagnostic « possible » étant reconnu avec plus de sensibilité (93%) mais moins de spécificité (48%).

XIX. Sémiologie neuropsychologique

Les déficits neuropsychologiques de la MA ont les caractéristiques sémiologiques d'une démence corticale.

Ils sont généralement corrélés à la topographie et à la sévérité des lésions étudiées anatomiquement, par imagerie tridimensionnelle ou métabolique (125). Ils doivent être analysés en fonction de la sévérité des troubles cognitifs et de certaines données comportementales intégrant les modifications de la personnalité, les facteurs psychologiques, la motivation (conation) et la conscience des troubles (nosognosie) On retiendra par exemple l'influence de la plainte cognitive sur les performances mnésiques, l'influence de la sémiologie anxio-dépressive sur les tests exécutifs mais non sur la mémoire épisodique (126). Certains tests ont été proposés pour une détection présymptomatique de la MA (127) alors que d'autres ont été adaptés pour évaluer des formes particulièrement avancées de la maladie (128).

On a pu décrire des variations neuropsychologiques significatives, à la fois entre différentes fonctions cognitives et au sein d'une même fonction, reflétant non seulement des variétés de topographie lésionnelle mais aussi des variations interindividuelles (129). La dominance hémisphérique ne semble pas avoir d'incidence sur le profil du déficit cognitif ni sur sa sévérité (130) Les études de groupe portant sur des malades vus au stade de MCI comme les études longitudinales ont bien montré cette hétérogénéité (131,132,133). Néanmoins, même avec des batteries d'examen complètes et variées, les

études portant sur des malades plus évolués, les études de suivi montrent de fortes corrélations des scores d'altération des différentes fonctions cognitives, suggérant une voie finale commune de détérioration globale (134,135).

XIX.1. Les troubles de mémoire.

Les troubles de mémoire sont constants au cours de l'évolution de la MA et ils constituent dans la plupart des cas les premiers symptômes de la maladie. Les performances mnésiques sont explorées aujourd'hui de façon standardisée et hiérarchisée (136).

Exceptée la mémoire immédiate, liée à la vigilance et longtemps intacte, les deux types de mémoire, à court terme et à long terme, sont affectés dans la MA. Le défaut de mémoire à court terme ou mémoire de travail résulterait d'une diminution globale des capacités de traitement de l'information impliquant précocément l'administrateur central. La mémoire à long terme, qui concerne les souvenirs directement accessibles à la conscience, qui code des événements vécus dans le temps et dans l'espace, est très déficitaire. Lors des tests de mémoire verbale, les scores du rappel libre à long terme et de la sensibilité à l'indigence sont précocément déficitaires (137,138).

L'atteinte de la mémoire sémantique est plus tardive que celle de la mémoire épisodique, révélant une dégradation hiérarchisée avec troubles des fluences catégorielles, déficit des tâches de connaissance générale, déficit aux épreuves d'appariement, rapidement intriquée avec les troubles du langage oral et écrit (139). Cette atteinte mnésique épisodique et sémantique se reflète dans les troubles de mémoire autobiographique, eux mêmes corrélés à la topographie des lésions hippocampiques (140).

La mémoire implicite, procédurale, serait moins touchée que la mémoire explicite, déclarative, comme en témoigne la possibilité qu'ont les malades de réaliser et mémoriser des apprentissages et programmes moteurs dans des conditions semblables aux sujets contrôles jusqu'à un stade avancé de la maladie. Les intrusions sont particulièrement fréquentes dans la MA aux stades de démence modérée mais leur spécificité est controversée. Il en est de même des fabulations, présentes dans 20 à 70 % des cas.

En fonction des différents stades évolutifs de la maladie, on a pu proposer un profil hiérarchisé des déficits mnésiques touchant successivement mémoire épisodique, mémoire de travail, mémoire sémantique et mémoire procédurale. Ce profil évolutif pourrait refléter l'extension des lésions anatomiques partant des structures hippocampiques, pour s'étendre aux aires frontales, aux aires associatives temporales et enfin aux structures sous-corticales (139).

XIX.2. Les troubles du langage oral et écrit.(Figure 12)

Signalés dès la description princeps d'Alzheimer, les troubles du langage touchent environ 1/3 des cas au début et la quasi-totalité des malades au stade de démence sévère, leur fréquence et leur sévérité s'accroissant avec l'évolution. Dans la MA, le langage spontané reste longtemps fluent, sans erreur phonologique ou syntaxique majeure mais devient moins informatif par appauvrissement sémantique avec paraphasies puis jargon. Plusieurs auteurs ont insisté sur l'anomie (difficulté à nommer les objets présentés visuellement), indépendamment des capacités de reconnaissance visuelle, rapportée à une perte d'accès à la mémoire lexicale et/ou à une erreur de discrimination sémantique (141). En situation de test, la réduction de la fluence verbale contraste avec la relative aisance du langage spontané. L'étude de la fluence catégorielle comparée à la fluence littérale a montré sa sensibilité pour le diagnostic (142). L'étude du discours narratif (description d'une image complexe, d'une situation imagée) révèle sa détérioration au cours de l'évolution mais cette situation met en jeu d'autres concepts (abstraction, reconnaissance visuelle...). La répétition est longtemps préservée pour les mots et les phrases simples, alors qu'elle s'altère progressivement pour les phrases complexes. La compréhension auditivo-verbale et visuelle élémentaire, la lecture de mots à voix haute, restent longtemps possibles alors que les stades plus complexes de traitement de l'information sont partiellement altérés et évoluent parallèlement aux tests de détérioration. Contrairement aux démences vasculaires ou à certaines aphasies progressives, l'aspect articulatoire et phonologique du langage n'est altéré qu'aux stades avancés de la maladie où apparaissent écholalie, palilalies, logoclonies.

Les troubles de l'écriture s'observent spontanément et en copie chez la plupart des malades. Ils peuvent être précoces. Les caractéristiques de l'agraphie associent à des degrés divers des agraphies aphasiques avec substitutions, dysorthographe, erreurs grammaticales, des perturbations spatiales du graphisme, ou encore une réduction du discours narratif, avec des intrusions sémantiques et des persévérations (143). L'agraphie, où les perturbations lexico-sémantiques précèdent l'atteinte phonologique et syntaxique, est corrélée à la sévérité du syndrome démentiel. De plus, les différents aspects des troubles linguistiques: dénomination, compréhension, expression orale et écrite sont corrélés entre eux. La sévérité des troubles du langage est également corrélée à la diminution du métabolisme dans l'hémisphère gauche et plus spécifiquement du gyrus angulaire pour les processus graphiques lexicaux. D'une façon générale, les troubles du langage évoluent parallèlement aux autres déficits neuropsychologiques et leur sévérité est corrélée (135).

XIX.3. Manifestations apraxiques. (figure 13)

Les manifestations apraxiques peuvent toucher à des degrés divers l'ensemble des fonctions qui constituent l'organisation gestuelle. L'apraxie constructive est probablement une des manifestations les plus constantes de ce domaine, souvent précoce. Elle s'objective par l'écriture et des épreuves de dessin plus ou moins complexes. Les anomalies les plus fréquemment rencontrées sont le défaut de placement ou d'organisation spatiale, la négligence d'une partie de l'espace, les simplifications, la perte de perspective, de parallélisme ou de concentricité, le recouvrement ou "closing in" qui reflètent un trouble de l'exploration visuelle et du jugement des relations spatiales. Le test de l'horloge a été proposé pour le dépistage précoce des troubles visuo-constructifs. (144). Certains tests permettent d'objectiver la prépondérance de la composante conceptuelle de l'apraxie (145,146)

La fréquence des apraxies motrice, idéatoire et idéomotrice est controversée, fonction des formes cliniques et du stade évolutif (147) alors que les autres formes d'apraxie ont été moins étudiées. L'apraxie de l'habillage n'est pas rare à un stade évolué de la démence. Ces apraxies reflètent un dysfonctionnement hémisphérique partiellement latéralisé qui rend compte des corrélations clinico-métaboliques ; mais les corrélations anatomiques sont encore insuffisamment établies. En cas de troubles de la marche, une composante d'apraxie de la marche par lésion frontale peut être envisagée. (148)

XIX.4. Manifestations agnosiques.

Il est particulièrement important d'évaluer précisément les différentes composantes agnosiques dans la MA. En effet elles retentissent de façon majeure dans les activités quotidiennes et imposent, dans certaines situations, des mesures de protection (conduite automobile, gestion financière en particulier)

La fréquence de l'anosognosie dans la MA a été confirmée dans des études spécifiques, rapportée par certains à la prééminence de dysfonctionnements frontaux. Des approches multimodales de l'anosognosie particulière à cette pathologie ont été proposées (149,150)

Les troubles de reconnaissance visuelle pour les images complexes, les visages, les objets, indépendants de lésions oculaires dues au vieillissement toucheraient environ 1/3 des cas. Leur analyse peut prêter à confusion chez les sujets âgés atteints de lésions oculaires dues au vieillissement mais l'examen neuro-ophtalmologique est habituellement normal et la plupart des auteurs admettent l'origine centrale des troubles visuels dans la MA. Ces troubles semblent avoir des composantes multiples, attentionnelles et perceptuelles (151)

Quelques cas d'agnosie visuelle, d'asimultagnosie, de négligence visuo-spatiale ou de syndrome de Balint ont été signalés à un stade précoce de la maladie et peuvent représenter la sémiologie dominante pendant plusieurs années, se présentant alors comme des syndromes d'atrophie corticale postérieure(152,153,154).

XIX.5. Les troubles des fonctions exécutives

Définis par une perte de l'initiative, des capacités de jugement et de raisonnement, des fonctions de planification et de régulation des tâches, ces troubles caractérisent la démence mais ne sont pas spécifiques de la MA. Ils sont évalués au mieux par des échelles standardisées comme la WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale), les matrices de Raven, les temps de réaction, le Trail Making Test, le test de Stroop, le Wisconsin. Dans la MA les troubles des fonctions exécutives reflètent la sévérité de la démence, le degré d'anosognosie, la sévérité des lésions frontales, l'association aux symptômes psychotiques (155,156).

XIX.6. Les troubles psychiques et du comportement.

La fréquence de la dépression et ses conséquences sur la démence ont été diversement appréciées mais l'association des deux syndromes, qu'ils se succèdent ou coexistent, est généralement acceptée. Les épisodes dépressifs majeurs seraient fréquents au cours de la maladie avec une expression clinique significativement différente de celle des sujets sans démence comportant moins de sentiments de culpabilité et plus de symptômes délirants ou hallucinatoires (157). Parmi les outils d'évaluation, l'échelle MADRS peut être proposée en dépistage à différents stades évolutifs de la maladie (158).

De simples comportements passifs ou négatifs, distincts de ceux existant dans la dépression, sont fréquents au début de la MA, associant troubles de l'attention, perte d'initiative et réduction d'activité, émoussement affectif, anhédonie. L'apathie, considérée comme un trouble de la motivation, est le symptôme psycho-comportemental le plus fréquent, affectant plus des ¼ des patients, tous stades confondus (159). Les modifications de la personnalité, du caractère, avec altération ou renforcement des traits prémorbides sont classiques. Les troubles du comportement les plus fréquemment signalés sont l'agitation, l'agressivité, l'errance, la perte d'hygiène, l'incontinence sphinctérienne, l'altération des rythmes de sommeil qui ont tendance à s'aggraver parallèlement au déficit cognitif (160). Les perturbations des comportements alimentaire, sexuel sont plus rares. Les hallucinations et les idées délirantes, à thème de préjudice ou de persécution, non spécifiques, s'observeraient dans 20 à 50 % des cas (161). Des échelles d'évaluation comme le "Neuropsychiatric Inventory" (NPI) ou sa version réduite (NPI-R) ou encore "l'Echelle de dyscomportement frontal" (EDF) contribuent à mieux analyser et

quantifier les troubles psycho-comportementaux et à les distinguer de ceux propres aux démences fronto-temporales. Les épisodes confusionnels sont souvent favorisés par une affection intercurrente, un changement d'environnement ou une intervention pharmacologique intempestive.

X.Sémiologie neurologique

Plusieurs études standardisées et prospectives portant soit sur des malades relativement jeunes et modérément déments, soit sur des sujets âgés à un stade plus avancé de la maladie ont précisé la sémiologie neurologique de la MA, (162,163,164,165).

X.1. Les troubles de la marche.

Les troubles de la marche ne font pas partie de la sémiologie de la MA au début, même dans les formes séniles, mais la fréquence de ces troubles atteint 30 à 50 % des cas après plusieurs années d'évolution, quel que soit l'âge. Il est vraisemblable que ces troubles correspondent à une apraxie de la marche (148). Leur association significative à un réflexe de "grasping" ou de préhension renforce l'hypothèse d'un dysfonctionnement frontal.

X.2. Les Signes extra-pyramidaux.

Bien que des troubles moteurs aient été fréquemment décrits sous le vocable de syndrome extra-pyramidal, l'imprécision de ce terme incite à plus de rigueur sémiologique (166). La rigidité constitue le signe le plus fréquent. Elle réalise rarement le phénomène typique de la roue dentée, plutôt une hypertonie d'opposition ou un mélange des deux. Cette rigidité, classiquement décrite comme "paratonia" ou "gegenhalten", est particulièrement fréquente dans les formes évoluées de la maladie où elle s'associe significativement aux troubles de la marche, parfois à des signes frontaux ou des dyskinésies bucco-linguo-faciales (162).

X.3. Myoclonies et épilepsie.

La fréquence des myoclonies est faible dans la MA, inférieure à 10 %.. Leur survenue précoce doit faire discuter une maladie de Creutzfeldt-Jakob. Des crises d'épilepsie s'observeraient dans 10 à 30 % des cas, à un stade évolutif avancé de la maladie. Leur fréquence est significativement supérieure à celle d'une population contrôle de même âge (167).

X.4. Autres signes.

La rareté des signes pyramidaux et cérébelleux est en accord avec les critères diagnostiques de MA. De rares formes familiales avec mutation de préséniline 1 peuvent présenter une paraplégie spasmodique progressive (168,169) L'hypotension orthostatique a été rapportée comme fréquente dans une population gériatrique traitée plus fréquemment que les contrôles par antidépresseurs et antihypertenseurs.

X.5. Déficits sensoriels.

Les troubles visuels de la MA sont, nous l'avons vu, d'origine centrale. La dégénérescence du nerf optique signalée par Hinton et al (170) dans la MA semble particulièrement tardive. Le handicap auditif, lorsqu'il existe, pourrait contribuer à aggraver l'évolutivité du déclin intellectuel dans la MA . La perception olfactive est sévèrement altérée en liaison avec les lésions neuropathologiques qui affectent la voie olfactive.

XI. Imagerie cérébrale

Ces deux dernières décennies ont vu se développer des techniques d'imagerie très sensibles comme la résonance magnétique, la tomographie d'émission monophotonique (TEM), passées dans la pratique, ou la tomographie d'émission de positons (TEP), réservée à la recherche. Si aucune de ces techniques, aussi précise et sensible soit-elle, ne peut aujourd'hui encore faire le diagnostic de démence ou de MA, il est vraisemblable que dans un avenir proche des marqueurs plus sensibles pourront reconnaître in vivo les dépôts amyloïdes (cf infra) . L'imagerie morphologique et fonctionnelle couplée à des tests neuropsychologiques et à des paradigmes d'activation a grandement contribué à préciser les mécanismes des troubles cognitifs comme ceux des phénomènes de compensation.

XI.1. Imagerie morphologique par scanner et IRM.(Figure 14)

La contribution du scanner au diagnostic de MA consiste avant tout à exclure les causes curables de démence. En effet, les caractéristiques morphologiques observées sont difficilement quantifiables et non spécifiques. Cependant les malades ont une atrophie par perte de substance grise corticale, une dilatation ventriculaire et un volume de LCR supérieurs aux témoins

|| Cette atrophie est plus rapidement évolutive que chez le sujet normal, estimée à 2-3% par an au lieu de 0.2 à 0.5% ,

susceptible de débiter avant les premiers symptômes cliniques (171,172). Dès le stade de MCI, l'atrophie du cortex entorhinal et son évolution permettraient de prédire une conversion future à la maladie d'Alzheimer (173).

Dans certains cas, l'atrophie est asymétrique, souvent en rapport avec une sémiologie focale, aphasique ou apraxique, orientant vers des lésions prédominantes à l'un des hémisphères cérébraux.

L'IRM peut être employée pour quantifier l'atrophie hippocampique qui a pu être corrélée à l'atrophie anatomique (174), à certains troubles mnésiques de la MA (175,176) et serait un facteur prédictif de démence chez les sujets âgés atteints de troubles mnésiques (177). Sa spécificité pour le diagnostic de MA reste discutée. Plusieurs études ont montré l'intérêt de l'IRM pour objectiver des lésions de la substance blanche qui seraient associées à un risque plus important de MA mais pas nécessairement à des troubles cognitifs plus sévères (178).

XI.2. Imagerie fonctionnelle et métabolique ou de perfusion . (Figure 15)

Plusieurs techniques isotopiques en tomographie (émission de positons ou TEP, émission monophotonique ou TEMP) sont aujourd'hui disponibles pour mesurer les débits sanguins et les métabolismes globaux ou régionaux mais leur sensibilité et spécificité pour le diagnostic de MA restent à optimiser (179). Les études s'accordent sur la baisse du débit sanguin cérébral (DSC) et de la consommation d'oxygène et de glucose dans la MA, indépendamment de l'atrophie, corrélée au déficit neuropsychologique et touchant les cortex frontal, pariéto-temporal, le précuneus et le cortex cingulaire postérieur (180).

Au cours de l'évolution de la démence, on observe une majoration et une extension topographique du déficit métabolique qui peut avoir une prédominance frontale, en particulier dans les formes sévères. Des asymétries métaboliques, corrélées à la prédominance de certains déficits neuropsychologiques, sont observées en regard des cortex associatifs postérieurs ou préfrontaux dans certains cas de MA (181,182). Des perturbations métaboliques plus sélectives ont pu être corrélées à certains déficits neuropsychologiques comme les troubles mnésiques ou de l'orientation, les troubles du langage, les troubles visuo-spatiaux, (125,183) ainsi qu'à des troubles psycho-comportementaux (184). L'imagerie métabolique peut révéler des déficits de perfusion ou de métabolisme, là où l'imagerie morphologique paraît encore normale (185). Qui plus est, elle s'avère anormale chez les sujets à risque encore asymptomatiques et corrélée au dosage génique de l'apolipoprotéine E (180,186)

L'IRM fonctionnelle a également été utilisée pour la détection précoce voire présymptomatique de la maladie révélant des perturbations métaboliques précoces dans des aires temporales médiales en association à des troubles mnésiques (187).

XI.3. Imagerie Pharmacologique et lésionnelle

Ces mêmes techniques ont également été utilisées pour démontrer dans la MA des déficits régionaux de l'acétylcholinestérase et des récepteurs cholinergiques muscariniques corticaux ou des récepteurs dopaminergiques D2 striataux. Plus récemment ont été développés des marqueurs de l'amyloïde applicables au PET comme le ^{18}F -FDDNP ou le ^{11}C -PIB dont les premiers résultats chez l'homme semblent prometteurs (188).

XII. Electrophysiologie

L'EEG, couplé aux données cliniques et paracliniques peut contribuer au diagnostic précoce mais il est surtout utile au diagnostic différentiel d'autres démences ou de certains syndromes psychiatriques (189)

Plusieurs études ont conclu à un allongement de latence et à une diminution d'amplitude du potentiel P 300 dans la MA, mais seul le premier paramètre a été corrélé au déficit neuropsychologique, et ces anomalies ne sont pas spécifiques Leur intérêt pour le dépistage au stade de MCI ou pour le suivi évolutif reste à préciser (190)

XIII. Marqueurs biologiques

Malgré des recherches développées dans des directions très variées , aucun marqueur à ce jour ne peut être assimilé à un test diagnostique biologique.

Parmi les marqueurs génétiques le facteur le plus répandu est la forme E4 de l'apolipoprotéine E mais il ne peut en rien constituer un test diagnostique.

Dans le LCR, une élévation des concentrations des protéine tau totale couplée à une baisse de la protéine Abeta42 ont été démontrées à des valeurs significatives (191,192). Toutefois, les valeurs de sensibilité et de spécificité ne semblent pas supérieures à celles obtenues avec les critères cliniques . Plus récemment (193), le dosage des protéines tau phosphorylées a renforcé la spécificité de ces dosages qui pourraient être proposés aux stades précoces (MCI) de la maladie (194) et dont les variations pourraient, associées à celle de l'atrophie hippocampique, prédire l'évolutivité (195).

XIV. Evolution et pronostic .

Il est habituel de voir le syndrome démentiel progresser régulièrement, les déficits cognitifs évoluer parallèlement aux troubles du comportement et à la perte d'autonomie, ce qui se reflète dans les échelles globales d'autonomie. Certains facteurs neuropsychologiques peuvent être prédictifs de dépendance comme la désorientation temporo-spatiale, les troubles visuo-spatiaux, le déficit de mémoire à court terme (196). Dans les formes sévères de la démence, des outils d'évaluation adaptés peuvent non seulement contribuer au diagnostic mais surtout refléter les capacités fonctionnelles, évaluer les troubles psycho-comportementaux, identifier des co-morbidités et contribuer au projet de soins (128)

Le pronostic est considéré comme plus péjoratif en cas de troubles moteurs, de signes extra-pyramidaux, de manifestations psychotiques précoces (197,198). La durée de survie de la MA est inférieure à celle de la population générale de même âge, supérieure chez les femmes par rapport aux hommes dans l'étude de Rochester (199). Les affections intercurrentes restent les principales causes, non spécifiques, de décès (infections, traumatismes, complications de decubitus, etc.)... alors que les pathologies associées sont relativement rares

Chez les sujets âgés le risque de démence doit être mis en balance avec le risque de décès qui est environ trois fois supérieur. La présence d'un déficit cognitif chez des sujets non déments est associée à un risque de démence majoré et à une survie plus courte (200)

XV. Diagnostic différentiel

Sur le plan pratique, le problème le plus fréquemment posé consiste à éliminer les étiologies potentiellement curables qui regroupent schématiquement deux types d'affections:

- 1)-les affections cérébrales organiques (tumeurs, hématomes, abcès, hydrocéphalie...) qui donnent souvent des signes neurologiques focaux et sont reconnues au scanner qui constitue ici le meilleur examen de dépistage.
- 2)-les affections systémiques, métaboliques, infectieuses et apparentées, reconnues par une batterie d'examen biologiques simples.

En pratique de routine, les examens à recommander sont d'abord le scanner ou l'IRM afin d'éliminer une lésion expansive, en particulier frontale, donnant rarement des signes focaux, des lésions vasculaires, un hématome sous-dural chronique, une hydrocéphalie. L'existence d'une leucoaraiose incite à rechercher des facteurs de risque vasculaire. L'EEG, généralement anormal dans la MA sous forme d'un ralentissement diffus peut, s'il est normal, contribuer au diagnostic de démence fronto-

temporale ou maladie de Pick en cas de sémiologie corticale ou au diagnostic de dépression pseudo-démontielle en cas de sémiologie sous corticale. Inversement, des grandes ondes lentes peuvent suggérer une encéphalopathie métabolique devant un syndrome confuso-démontiel. Plus rarement, des pointes pseudo-périodiques orientent vers une maladie de Creutzfeldt-Jakob. Les examens biologiques sont réduits aux plus courants, complétés des sérologies de la syphilis et du virus HIV. Dans certaines unités spécialisées ou dans des cas particuliers l'enquête d'imagerie ou de biologie sera plus approfondie, soit pour détecter en IRM des lésions vasculaires infra-radiologiques, soit pour objectiver un hypométabolisme focal en cas d'imagerie normale, soit encore pour reconnaître une cause rare de démence (hypothyroïdie, carence en vitamine B12...) parfois suspectée sur des antécédents ou des signes cliniques particuliers, des anomalies d'un premier bilan biologique. Après revue de la littérature concernant les comorbidités fréquentes du sujet âgé comportant un risque de démence, l'Académie américaine de Neurologie a retenu la nécessité d'écarter par examens appropriés trois diagnostics principaux : la dépression, la carence en vitamine B12 et l'hypothyroïdie (124).

Devant une plainte mnésique isolée de type MCI, il importe d'affirmer le défaut de consolidation et d'éliminer un trouble de l'encodage ou de la récupération qui pourrait refléter une dépression, des troubles attentionnels ou dysexécutifs observés dans des étiologies potentiellement curables (201) (Figure 16)

Quant aux intoxications médicamenteuses iatrogènes, dont l'expression clinique est souvent aiguë ou subaiguë et plus confusionnelle que démontielle, elles sont aisément curables par la seule suspension du traitement suspect.

Reste le diagnostic différentiel des démences dégénératives où dominent démences fronto-temporales et démences à corps de Lewy diffus qui répondent aujourd'hui à des critères diagnostiques bien définis (202,203) Il en est de même des démences sous-corticales dont la fréquence n'est pas négligeable, qu'il s'agisse des démences vasculaires (122) ou d'autres affections (Huntington, Parkinson avec démence, dégénérescence cortico-basale, , démence alcoolique avec syndrome de Korsakoff) (pour une revue, voir 204 et 205).

S'il existe des facteurs de risque vasculaire et/ou des lésions ischémiques radiologiques mais un contexte clinique évocateur de MA, on discutera le diagnostic de démence mixte auquel certains préfèrent le diagnostic de « MA avec lésions vasculaires ». Le Tableau IV propose un arbre de décision du diagnostic étiologique des démences les plus fréquentes .

XVI. Traitement

XVI.1. Traitements des troubles cognitifs

Les études des substances non spécifiques à activité vasodilatatrice , inflammatoire ou métabolique ont été critiquées méthodologiquement. Les recommandations issues d'une revue critique de ces études sont « l'insuffisance de preuves pour recommander l'utilisation des antioxydants, anti-inflammatoires et autres substances potentiellement actives dans le traitement de la MA en raison des risques d'effets indésirables significatifs en l'absence de bénéfice prouvé» à l'exception de la vitamine E et éventuellement de la selegiline (206).

Les propriétés pharmacologiques principales des produits « antidémence » utilisés à ce jour sont résumées dans le **tableau V**. Les thérapeutiques visant à rétablir une neurotransmission normale concernent essentiellement, le système cholinergique. Leur utilisation est pharmacologiquement fondée sur la mise en évidence du déficit en ChAT, associé à la dégénérescence des neurones cholinergiques . Leur manipulation est rendue délicate par la nécessité de traverser la barrière hémato-encéphalique, la mauvaise biodisponibilité de certains précurseurs, la fréquence ou la sévérité des effets périphériques. Les principaux critères d'efficacité sont un effet significatif comparé au placebo sur les échelles d'évaluation des troubles cognitifs et de l'autonomie globale. Seuls les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont obtenu l'AMM en France et **trois** produits sont apparus sur le marché français depuis 10 ans, après que La tacrine (Cognex) ait été rapidement abandonnée pour des raisons de toxicité hépatique potentielle.

Le Donepezil (Aricept) , prescrit à une posologie de 5 puis 10 mg/jour a l'avantage d'une simplicité d'observance (prise unique. La Rivastigmine (Exelon) impose une titration progressive pour des adaptations posologiques optimales de 6 à 12 mg/j en deux prises quotidiennes. La galantamine (Reminyl) est prescrite à la posologie de 8 puis 16 mg/j, disponible aujourd'hui en libération prolongée avec prise unique. Pour ces trois substances, les études pivot ont montré une amélioration d'environ 3 points sur l'échelle cognitive ADAS-Cog (correspondant à environ six mois de réversibilité des symptômes) et 0,4 points sur l'échelle de vie quotidienne (CIBIC-Plus). D'une façon générale, il apparaît que les inhibiteurs d'acétylcholinestérase sont des produits qui ont une action bénéfique clinique plus comportementale que cognitive et qu'ils n'ont que peu d'effet sur l'évolutivité de la maladie (207). Ils peuvent néanmoins avoir une incidence bénéfique sur la charge de l'aidant et retarder l'entrée en institution. Les indications de ces traitements sont les formes "légères , modérées ou modérément sévères" de MA, soit des malades dont le score MMS est supérieur à 10 et dont la maladie, définie par les

critères de Mc Khann comme probable, évolue depuis au moins 6 mois. Ils ne sont pas recommandés au stade de MCI. Les effets indésirables des anticholinestérasiques sont principalement digestifs (nausées, vomissements, diarrhée ...), en partie fonction de la rapidité de titration. De rares effets cardio-vasculaires (bradycardie, syncope) ont été rapportés de même que des effets généraux (asthénie, amaigrissement) et psychotropes (insomnie, confusion). Les interférences médicamenteuses et les contre-indications sont rares, des précautions étant recommandées en cas d'insuffisance hépatique ou de troubles du rythme cardiaque.

Plus récemment, une autre classe de médicaments, anti-glutamate, a été commercialisée. La memantine (Ebixa) est un antagoniste de faible affinité des récepteurs NMDA du glutamate. Son action supposée est un effet préventif sur des phénomènes de neurotoxicité excitatrice. Une méta-analyse des études randomisées est en faveur d'un effet bénéfique à 6 mois sur les troubles cognitifs et l'autonomie dans les activités quotidiennes des formes modérées à sévères de la maladie, sans effet indésirable invalidant (208). Le bénéfice éventuel de l'association aux anticholinestérasiques reste à évaluer.

D'autres molécules agissant sur la cascade amyloïde ou interagissant avec le métabolisme de l'APP pourraient prochainement apparaître sur le marché.

XVI.2.Traitements des troubles psycho-comportementaux

XVI.2.1.Traitements pharmacologiques

L'utilisation des psychotropes est affaire de cas individuels, fonction du stade évolutif de la démence, fondée sur une bonne analyse des troubles du sommeil, des épisodes d'agitation et d'agressivité, de la composante dépressive ou anxieuse, de l'existence ou non de manifestations délirantes ou hallucinatoires. *Les neuroleptiques classiques type haloperidol sont modérément efficaces et souvent mal tolérés justifiant de les réserver aux manifestations productives en recherchant la posologie minimale efficace. Les neuroleptiques atypiques ayant moins d'effets secondaires extra-pyramidaux (olanzapine, risperidone) sont à privilégier.* L'emploi des anticholinergiques est à proscrire, même en cas de recours aux neuroleptiques. Les antidépresseurs seront choisis pour leur absence d'effet anticholinergique dans les drogues non imipraminiques (viloxazine, miansérine, minaprine...) *en particulier les inhibiteurs de recapture de sérotonine qui peuvent aussi améliorer les comportements agressifs. Les benzodiazépines, susceptibles de majorer les troubles cognitifs, de modifier la vigilance sont à réserver aux formes avec anxiété majeure en prescrivant les drogues à demi-vie courte sur de brèves périodes. On peut leur préférer les carbamates ou les antihistaminiques. D'autres drogues, normothymiques et/ou anticonvulsivantes (lithium, carbamazépine, valpromide) ont des indications ponctuelles.*

XVI.2.2. Les traitements non pharmacologiques.

D'autres approches thérapeutiques de la maladie ne doivent pas être négligées. Elles prennent en compte l'aspect psychiatrique et comportemental de la démence, l'environnement physique, familial et social. Elles visent à restaurer ou maintenir une autonomie suffisante. Il s'agit de psychothérapies individuelles ou de groupes, thérapies souvent "médiatisées", impliquant une participation corporelle. On peut aussi avoir recours à l'aménagement de l'environnement, à la modification des interactions sociales, aux stratégies interpersonnelles. D'une façon générale, toutes les actions visant à maintenir l'autonomie et la dignité, qu'il s'agisse des troubles cognitifs, des comportements, des soins personnels, de la continence, sont à prendre en compte, tant en milieu familial qu'institutionnel. Ceci suppose de réels réseaux de soins adaptés à une prise en charge globale du patient.

La prise en charge des déficits cognitifs doit prendre en compte leur hétérogénéité et les aptitudes préservées, la progression de la maladie, la collaboration des proches. Pour les troubles mnésiques on peut s'attacher à faciliter l'encodage et la récupération, à coordonner des tâches concurrentes, à apprendre de nouvelles connaissances, à optimiser des performances dans des domaines d'expertise antérieure (209).

XVI.3. Traitements préventifs

La prévention reste difficile à organiser en l'absence de facteurs de risque modifiables clairement identifiés. Dans l'hypothèse où certains facteurs de risque vasculaire pourraient être en cause, différentes stratégies ont été envisagées et le traitement de l'hypertension artérielle est particulièrement recommandé (65). A ce jour il est prématuré de conclure au bénéfice des traitements hormonaux substitutifs chez la femme ou des anti-oxydants type acides gras omega 3, vitamine E. Aucune recommandation diététique fondée sur des données scientifiques ne peut à ce jour être proposée (210).

La question d'un éventuel effet protecteur des statines sur la survenue d'une MA reste en suspens pour des raisons de biais méthodologiques mais plusieurs études récentes semblent en faveur de l'absence d'effet significatif sur l'incidence de la maladie (211,212). Quant à un effet thérapeutique potentiel des statines dans la MA les premiers résultats d'une étude pilote avec l'atorvastatine sont décevants.

Immunothérapie

Après des résultats expérimentaux encourageants (213) un essai de phase II a été mené par vaccination dans un groupe de 300 patients. Environ 6% ont développé une encéphalite post-vaccinale, imposant l'arrêt du protocole. Le suivi longitudinal

permet de montrer que le déclin cognitif était moindre chez les patients ayant des taux d'anticorps élevés, que le bénéfice cognitif était modeste, que l'atrophie semblait plus marquée et, dans quatre cas post-mortem que la charge amyloïde était moindre qu'attendu (214,215,216). Les perspectives thérapeutiques de l'immunothérapie dans la MA restent d'actualité (217).

XVI.4. Perspectives thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer

L'analyse objective de la physiopathologie de la MA permet de retenir trois pistes thérapeutiques intéressantes, deux liées à l'amyloïdogénèse, une liée à la DNF et à l'extension du processus dégénératif.

XVI.4.1 Régulation du métabolisme de l'APP

Une correction de ce métabolisme peut s'effectuer s'il est possible de moduler les secrétases impliquées dans les coupures en alpha, bêta et gamma (Figure V):

1) La cible thérapeutique BACE 1

BACE1 (beta site APP cleaving enzyme) est une aspartyl protéase qui clive APP pour libérer sAPPbêta et un fragment APP-carboxy terminal bêta intracellulaire (Fig V). Ce dernier sera coupé ensuite par la gamma secrétase pour libérer le peptide A β et le fragment AICD (218,219). Inhiber BACE1 diminue la production de A β , ce qui semble en principe une bonne cible thérapeutique. Cependant, cette enzyme a une activité physiologique fondamentale et l'inactiver complètement est létal. Cette approche thérapeutique n'est donc pas sans danger.

2) La cible thérapeutique préséniline/gamma secrétase

Les fragments intracellulaires APP-CTFs alpha et bêta sont coupés ensuite par l'activité gamma-secrétase pour relarguer soit le peptide P3 et l'AICD, soit le peptide A β et l'AICD (voir figure V). La coupure peut se faire en gamma ou en epsilon, dans des circonstances non encore bien élucidées. Etant donné que l'inhibition de l'activité gamma-secrétase bloque la production du peptide A β , cette piste thérapeutique a été privilégiée pendant un certain temps. Cependant, cette piste semble dangereuse car elle vise une activité enzymatique qui régule de nombreuses protéines d'importance (30).

3) La cible thérapeutique alpha secrétase

L'activité alpha-secrétase générée par des enzymes de type ADAM (a disintegrin and metalloproteinase) favorise la bonne voie, non-amyloïdogénique (voir figure V). Cette approche est consolidée par la démonstration sur modèle murin avec un transgène ADAM10 possédant une activité alpha-secrétase (68). Deux types de molécules ont déjà fait

leur preuve sur modèle de souris transgénique : la Bryostatine 1 et surtout de l'épigallocatechin gallate (EGCG), une molécule qui dérive du thé vert. Un essai thérapeutique utilisant des agonistes muscariniques pour activer l'alpha-sécrétase a donné des résultats intéressants.

XVI.4.2 Neutralisation de la toxicité du peptide A β

Il existe deux moyens de neutraliser ce peptide dont la toxicité se manifesterait à travers son agrégation partielle (oligomères) ou complète (protofibrilles et plaques)

1) Les agents dissociant les agrégats A β

La dissociation des agrégats de peptide A β est difficile car les molécules anti-A β agrégé doivent passer la barrière hémato-encéphalique. Certains peptides, nommés anti-feuillets beta, sont capables de s'associer au peptide A β *in vitro* pour casser leur structure secondaire. Il s'agit d'une piste de recherche (220).

Une petite molécule, le ramiprosate (3-amino-1-propanesulfonic acid; Alzhemed) semble bien dissocier les plaques. Il s'agit d'un mimétique des glycosaminoglycannes sulfatés qui se collent sur les plaques amyloïdes. Les essais thérapeutiques de phase III se mettent en place.

2) Les agents augmentant la clairance de A β

Il est possible d'éliminer les dépôts d'A β en stimulant les enzymes qui sont naturellement impliquées dans son catabolisme. A cet effet, la néprilysine semble être déterminante (221). D'une part les fragments AICD sont des facteurs de transcription qui pourraient activer l'expression génique de la néprilysine (42). Ce qui revient à dire que la stimulation de la voie alpha-sécrétase serait doublement favorable à l'élimination du peptide A β (Figure V). D'autre part les voies de signalisation activant l'expression de la néprilysine semblent passer par les récepteurs de la somatostatine, ce qui est peut-être une nouvelle perspective d'action thérapeutique (222).

De même, le métabolisme de APP peut être modulé par des métaux comme le zinc ou le cuivre, qui interagissent avec la partie N-terminale de APP, pour en contrôler l'homéostasie (223,224).

3) L'immunothérapie anti- A β

La vaccination utilisant le peptide A β comme antigène supprime la présence des plaques amyloïdes qui apparaissent systématiquement chez les souris transgéniques avec le gène APP muté (213). Sur ce modèle murin, il y a également amélioration du profil cognitif. Par ailleurs l'immunothérapie utilisant des anticorps dirigés contre les formes pathologiques, et non physiologiques, du peptide A β pourrait éviter les effets secondaires indésirables (6).

XVI.4.3 Agir sur la taupathie

Comme mentionné dans le chapitre Modèles, l'approche thérapeutique dirigée contre la DNF va viser essentiellement à éviter la phosphorylation anormale de la protéine tau. Les kinases, et en particulier la GSK3 β et la cdk5 semblent actuellement les meilleures cibles (225). De même, la compréhension des phosphatases et des prolyl isomérases est aussi cruciale pour réguler les mécanismes de déphosphorylation (226). Par ailleurs, une stratégie visant la dissociation des filaments tau est également suggérée, notamment avec des anthraquinones (227).

XVI.4. 4 La neuroprotection

La physiopathologie de la MA démontre que la neuroprotection peut ralentir d'une manière très significative la MA. Les molécules neuroprotectrices en cours d'étude sont les oestrogènes, les anti-stress oxydatifs (Vitamine E, A), les anti-inflammatoires (Cox, AINS,), les protecteurs du système vasculaire cérébral. Les essais thérapeutiques ont testé la plupart de ces neuroprotecteurs, sans résultat probant.

XVI.4.5. Les greffes

Les greffes neuronales ne sont pas encore d'actualité dans la MA, même s'il existe déjà des arguments expérimentaux pour améliorer la neurotransmission cholinergique par implantation de cellules cholinergiques associées au facteur trophique NGF .

XVII. Aspects Ethiques.

Envisager la MA comme une maladie chronique génétiquement déterminée a des implications éthiques dans le diagnostic et la prise en charge, qu'elle soit thérapeutique ou sociale. En termes de diagnostic, nos comportements évoluent rapidement. La situation d'hier était d'attendre la démence pour confirmer un diagnostic de maladie incurable. Aujourd'hui l'information des médecins et du public conduit à des diagnostics beaucoup plus précoces mais qui ne restent que "probables" faute de marqueurs spécifiques. Ils nous confrontent à la formulation du diagnostic au malade ou à son entourage qui doit se faire avec la retenue, l'éclairage propres à une relation tripartite médecin-malade-famille empreinte de confiance et de disponibilité. L'annonce du diagnostic est une situation particulièrement délicate au stade pré-démontiel si le patient n'est pas anosognosique. Dans une étude récente (228) 80% d'une population consultant pour des troubles mnésiques souhaiterait connaître son diagnostic mais cette proportion est plus faible (71%) chez les déments. Il est toujours souhaitable de préparer cette annonce après avoir recueilli l'opinion des proches et évalué la composante anxio-dépressive

de la personnalité du patient. S'il peut recevoir ce diagnostic, soit qu'il le demande explicitement, soit qu'il ne paraisse pas trop l'appréhender, le médecin est en mesure de le lui livrer avec tact, sans dramatiser. L'annonce diagnostique peut alors constituer un réel acte fondateur et sa qualité influencer les possibilités de résilience.

Les problèmes soulevés par le génotypage de l'ApoE ou d'autres gènes attachés à des formes familiales sont assez proches de ceux rencontrés dans d'autres pathologies en termes de confidentialité, de respect des volontés individuelles, de consentement éclairé. Ils sont différents des problèmes propres aux tests spécifiquement diagnostiques et/ou du contexte où une prévention peut être réalisée. Des aspects particuliers résultent de la modification du jugement et de la personnalité inhérents à la démence mais aussi des implications sociales, professionnelles et financières que constitue un diagnostic défini de MA. On doit donc recommander la mise en place de structures de conseil génétique assurant les mêmes garanties que pour d'autres affections.

En termes de prise en charge, outre les efforts des partenaires sociaux, des associations, le comportement des médecins est plus responsable. Ils se trouvent confrontés, généralistes comme spécialistes, dans un souci de plus grande qualité de vie, à participer aux mesures de protection juridique, aux aides au maintien à domicile, aux décisions de placement en institution, à l'accompagnement en fin de vie. Ils doivent donc en permanence être à l'interface entre le patient, ses proches, les acteurs paramédicaux et sociaux, les associations et les institutions, tout en se tenant informés de l'évolution des connaissances, particulièrement rapide dans ce domaine. L'évaluation de la charge matérielle et psychologique que représente l'accompagnement d'un malade MA au quotidien ne doit pas être négligée. Elle permettra en effet de répondre à des situations de souffrance mais surtout de prévenir des situations de crise ou de maltraitance. Plusieurs outils d'évaluation (Zarit, Existe) sont aujourd'hui disponibles auprès des services de soins ou des associations.

XVIII Références

1. Consensus_Report. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:S1-2.
2. Jellinger KA. The neuropathological diagnosis of Alzheimer disease. *J Neural Transm Suppl* 1998;53:97-118.
3. Alzheimer A. Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiatr* 1907;64:146-148.
4. Divry P. Etude histochemique des plaques séniles. *J. Belge Neurol. Psy* 1927;27:643-657.
5. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;120:885-890.
6. Sergeant N, Bombois S, Ghestem A, et al. Truncated beta-amyloid peptide species in pre-clinical Alzheimer's disease as new targets for the vaccination approach. *J Neurochem* 2003;85:1581-1591.
7. Roher AE, Baudry J, Chaney MO, Kuo YM, Stine WB, Emmerling MR. Oligomerization and fibril assembly of the amyloid-beta protein. *Biochim Biophys Acta* 2000;1502:31-43.
8. Barelli H, Lebeau A, Vizzavona J, et al. Characterization of new polyclonal antibodies specific for 40 and 42 amino acid-long amyloid beta peptides: their use to examine the cell biology of presenilins and the immunohistochemistry of sporadic Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy cases. *Mol Med* 1997;3:695-707.
9. Hartmann T. Intracellular biology of Alzheimer's disease amyloid beta peptide. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:291-298.
10. Yamaguchi H, Hirai S, Morimatsu M, Shoji M, Harigaya Y. Diffuse type of senile plaques in the brains of Alzheimer-type dementia. *Acta Neuropathol* 1988;77:113-119.
11. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, Geoffre C, Moulias R, Hauw JJ. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly: vessel walls changes and relationship with dementia. *Acta Neuropathol (Berl)* 2003;106:367-373.
12. Léri A. Le cerveau sénile. Librairie de l'Académie de Médecine. Paris. G. Masson, Editeur 1906;Volume I, Publié par le Dr Chocreaux, Secrétaire général:181-311.

13. Metsaars WP, Hauw JJ, van Welsem ME, Duyckaerts C. A grading system of Alzheimer disease lesions in neocortical areas. *Neurobiol Aging* 2003;24:563-572.
14. Kidd H. Alzheimer's disease. An electron microscopical study. *Brain* 1964;87:307-320.
15. Buee L, Bussiere T, Buee-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;33:95-130.
16. Delacourte A, David JP, Sergeant N, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:1158-1165.
17. Duyckaerts C, Bennefib M, Grignon Y, et al. Modeling the relation between neurofibrillary tangles and intellectual status. *Neurobiol Aging* 1997;18:267-273.
18. Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, Van Hoesen GW. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1991;1:103-116.
19. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
20. Vermersch P, Frigard B, Delacourte A. Mapping of neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease: evaluation of heterogeneity using the quantification of abnormal tau proteins. *Acta Neuropathol* 1992;85:48-54.
21. Duyckaerts C, Hauw JJ, Piette F, et al. Cortical atrophy in senile dementia of the Alzheimer type is mainly due to a decrease in cortical length. *Acta Neuropathol* 1985;66:72-74.
22. Delacourte A. General and dramatic glial reaction in Alzheimer brains. *Neurology* 1990;40:33-37.
23. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976;2:1403.
24. Auld DS, Kar S, Quirion R. Beta-amyloid peptides as direct cholinergic neuromodulators: a missing link? *Trends Neurosci* 1998;21:43-49.
25. Fisher A, Pittel Z, Haring R, et al. M1 muscarinic agonists can modulate some of the hallmarks in Alzheimer's disease: implications in future therapy. *J Mol Neurosci* 2003;20:349-356.
26. Pakaski M, Kasa P. Role of acetylcholinesterase inhibitors in the metabolism of amyloid precursor protein. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2003;2:163-171.

27. Lahiri DK, Rogers JT, Greig NH, Sambamurti K. Rationale for the development of cholinesterase inhibitors as anti-Alzheimer agents. *Curr Pharm Des* 2004;10:3111-3119.
28. Wang HY, Lee DH, D'Andrea MR, Peterson PA, Shank RP, Reitz AB. beta-Amyloid(1-42) Binds to alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor with High Affinity. Implications for alzheimer's disease pathology. *J Biol Chem* 2000;275:5626-5632.
29. Wolfe MS, Xia W, Ostaszewski BL, Diehl TS, Kimberly WT, Selkoe DJ. Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity. *Nature* 1999;398:513-517.
30. De Strooper B. Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin generate an active gamma-Secretase complex. *Neuron* 2003;38:9-12.
31. Bierer LM, Hof PR, Purohit DP, et al. Neocortical neurofibrillary tangles correlate with dementia severity in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1995;52:81-88.
32. Braak H, Braak E. Evolution of neuronal changes in the course of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 1998;53:127-140.
33. Guillozet AL, Weintraub S, Mash DC, Mesulam MM. Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2003;60:729-736.
34. Markesbery WR, Schmitt FA, Kryscio RJ, Davis DG, Smith CD, Wekstein DR. Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2006;63:38-46.
35. Bennett DA, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Wilson RS. Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology* 2005;64:834-841.
36. Delacourte A, Sergeant N, Champain D, et al. Nonoverlapping but synergetic tau and APP pathologies in sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 2002;59:398-407.
37. Deramecourt V, Bombois S, Muraige CA, et al. Biochemical staging of synucleinopathy and amyloidopathy in dementia with Lewy bodies *J.N.E.N* 2006:in press.
38. Lee EB, Skovronsky DM, Abtahian F, Doms RW, Lee VM. Secretion and Intracellular Generation of Truncated Abeta in beta -Site Amyloid-beta Precursor Protein-cleaving Enzyme Expressing Human Neurons. *J Biol Chem* 2003;278:4458-4466.

39. Gong Y, Chang L, Viola KL, et al. Alzheimer's disease-affected brain: presence of oligomeric A beta ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:10417-10422.
40. Oddo S, Caccamo A, Kitazawa M, Tseng BP, LaFerla FM. Amyloid deposition precedes tangle formation in a triple transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:1063-1070.
41. Turner PR, O'Connor K, Tate WP, Abraham WC. Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Prog Neurobiol* 2003;70:1-32.
42. Pardossi-Piquard R, Petit A, Kawarai T, et al. Presenilin-dependent transcriptional control of the Abeta-degrading enzyme neprilysin by intracellular domains of betaAPP and APLP. *Neuron* 2005;46:541-554.
43. Cao X, Sudhof TC. A transcriptively active complex of APP with Fe65 and histone acetyltransferase tip60. *Science* 2001;293:115-120.
44. Sergeant N, David JP, Champain D, Ghestem A, Wattez A, Delacourte A. Progressive decrease of amyloid precursor protein carboxy terminal fragments (APP-CTFs), associated with tau pathology stages, in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2002;81:663-672.
45. Neve RL. A beta may be a planet, but APP is central. *Neurobiology of Aging* 2001;22:151-154.
46. Lee HG, Casadesus G, Zhu X, Takeda A, Perry G, Smith MA. Challenging the amyloid cascade hypothesis: senile plaques and amyloid-beta as protective adaptations to Alzheimer disease. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1019:1-4.
47. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992;256:184-185.
48. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002;297:353-356.
49. Scheltens P, Vermeersch P, Leys D. [Heterogeneity of Alzheimer's disease]. *Rev Neurol* 1993;149:14-25.
50. Duff K. Transgenic models for Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998;24:101-103.
51. Scheuner D, Eckman C, Jensen M, et al. 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 [see comments]. *Nat Med* 1996;2:864-870.
52. Holcomb L, Gordon MN, McGowan E, et al. Accelerated Alzheimer-type phenotype in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin 1 transgenes. *Nat Med* 1998;4:97-100.

53. Van Dorpe J, Smeijers L, Dewachter I, et al. Prominent cerebral amyloid angiopathy in transgenic mice overexpressing the london mutant of human APP in neurons. *Am J Pathol* 2000;157:1283-1298.
54. Casas C, Sergeant N, Itier JM, et al. Massive CA1/2 neuronal loss with intraneuronal and N-terminal truncated Abeta42 accumulation in a novel Alzheimer transgenic model. *Am J Pathol* 2004;165:1289-1300.
55. Poirier J, Delisle MC, Quirion R, et al. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:12260-12264.
56. Strittmatter WJ, Roses AD. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:4725-4727.
57. Chartier-Harlin MC, Parfitt M, Legrain S, et al. Apolipoprotein E, epsilon 4 allele as a major risk factor for sporadic early and late-onset forms of Alzheimer's disease: analysis of the 19q13.2 chromosomal region. *Hum Mol Genet* 1994;3:569-574.
58. Giulian D. Microglia and the immune pathology of Alzheimer disease. *Am J Hum Genet* 1999;65:13-18.
59. Knopman DS. Current pharmacotherapies for Alzheimer's disease. *Geriatrics* 1998;53 Suppl 1:S31-34.
60. Morrison JH, Hof PR. Life and death of neurons in the aging brain. *Science* 1997;278:412-419.
61. Haskell SG, Richardson ED, Horwitz RI. The effect of estrogen replacement therapy on cognitive function in women: a critical review of the literature. *J Clin Epidemiol* 1997;50:1249-1264.
62. Miller MM, Franklin KB. Theoretical basis for the benefit of postmenopausal estrogen substitution. *Exp Gerontol* 1999;34:587-604.
63. Munch G, Schinzel R, Loske C, et al. Alzheimer's disease--synergistic effects of glucose deficit, oxidative stress and advanced glycation endproducts. *J Neural Transm* 1998;105:439-461.
64. Vatassery GT. Vitamin E and other endogenous antioxidants in the central nervous system. *Geriatrics* 1998;53 Suppl 1:S25-27.
65. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046-2052.
66. Alexander GE, Furey ML, Grady CL, et al. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry* 1997;154:165-172.

67. Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo JM, et al. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain* 2005;128:1093-1101.
68. Postina R, Schroeder A, Dewachter I, et al. A disintegrin-metalloproteinase prevents amyloid plaque formation and hippocampal defects in an Alzheimer disease mouse model. *J Clin Invest* 2004;113:1456-1464.
69. Lewis J, McGowan E, Rockwood J, et al. Neurofibrillary tangles, amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant (P301L) tau protein. *Nat Genet* 2000;25:402-405.
70. Gotz J, Chen F, van Dorpe J, Nitsch RM. Formation of neurofibrillary tangles in P301L tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils. *Science* 2001;293:1491-1495.
71. Santacruz K, Lewis J, Spires T, et al. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science* 2005;309:476-481.
72. Lewis J, Dickson DW, Lin WL, et al. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science* 2001;293:1487-1491.
73. Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, et al. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. *Neuron* 2003;39:409-421.
74. Delacourte A. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Biol Clin (Paris)* 1998;56:133-142.
75. Mirra SS, Gearing M, Nash F. Neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;49:S14-16.
76. Lippa CF, Ozawa K, Mann DM, et al. Deposition of beta-amyloid subtypes 40 and 42 differentiates dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999;56:1111-1118.
77. Buée L, Delacourte A. Comparative biochemistry of tau in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, FTDP-17 and Pick's disease. *Brain Pathol* 1999;9:681-693.
78. Sergeant N, Delacourte A, Buee L. Tau protein as a differential biomarker of tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 2005;1739:179-197.
79. Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Blennow K. Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and Abeta42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand* 2003;107 Suppl 179:47-51.
80. Andreasen N, Blennow K. CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:165-173.

81. Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet* 1999;65:664-670.
82. Hannequin D, Campion D. [Dominant forms of Alzheimer's disease: from genotype to phenotype]. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157:384-392.
83. Tsuang D, Larson EB, Bowen J, et al. The utility of apolipoprotein E genotyping in the diagnosis of Alzheimer disease in a community-based case series. *Arch Neurol* 1999;56:1489-1495.
84. Helmer C, Pasquier F, Dartigues JF. Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. *Médecine/Sciences* 2006 ; 22 :288-296.
85. Goate A., Chartier-Harlin M.C., Mullan M. et coll. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991 ; 349 : 704-706.
86. Mullan M. A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of β -amyloid. *Nature Genet* 1992 ; 1 : 345-347.
87. Rovelet-Lecrux A., Hannequin D., Raux G., et coll. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nature Genet* 2006 ; 38 :24-26.
88. Sherrington R., Rogaev E.I., Liang Y., et coll. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995 ; 375 : 754-760.
89. Hardy J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trend Neurosci.* 1997 ; 20 : 154-159.
90. Saunders A.M., Srittmatter W.J., Schmechel W., et coll. Association of apolipoprotein allele E4 with late-onset Alzheimer's disease. *Neurology* 1993 ; 43 : 1467-1472.
91. Bickebölller H., Campion D., Brice A., et coll. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: genotype-specific risks by age and sex. *Amer. J. Hum. Genet* . 1997 ; 60 : 439-446.
92. Ott A, Stolk RP, Hofman A, et coll. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 1392-7.
93. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et coll. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *Br Med J* 2001 ; 322 : 1447-51.

94. Notkala IM., Sulkava R, Pekkanen J. Serum total cholesterol, Apo E4 allele and Alzheimer disease *Neuroepidemiol* 1998 ; 17: 14-20.
95. Hofman A, Ott A, Breteler MM, et coll. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997 ; 349 : 151-4.
96. Shah RC, Wilson RS. Relation of blood pressure to risk of incident Alzheimer disease and change in global cognitive function in older persons. *Neuroepidemiol* 2006 ; 26:30-36.
97. Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology : an update. *J Neural Trans* 2002 ; 109: 813-836.
98. Eichner JE, Dunn ST, Perveen J et coll. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease : a HuGE Review. *Am J Epidem* 2002 ; 155 : 487-495.
99. Greenow K., Pearce NJ., Ramji DP. The key role of ApoE in atherosclerosis. *J Mol Med* 2005 ; 83 : 329-342.
100. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I et coll. Estrogen therapy in postmenopausal women : effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998 ; 279 : 688-695.
101. PETERSEN RC, SMITH GE, WARING SC, IVNIK RJ, TANGALOS EG, KOKMEN E . Mild cognitive impairment : clinical characterization and outcome. *Arch.Neurol.*, 1999, 56, 303-308
102. PETERSEN RC, DOODY T, KURZ A et al. Current concepts in Mild cognitive impairment . *Arch.Neurol.*, 2001, 58, 1985-1992
103. CHONG MS, SAHADEVAN S. Preclinical Alzheimer's disease : diagnosis and prediction of progression. *Lancet Neurol.*, 2005, 4, 576-579
104. DUBOIS B, ALBERT M. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.*, 2004, 3, 246-248
105. MEYER JS, XU G, THORNBY J, CHOWDHURY MH, QUACH M. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease ? *Stroke*, 2002, 33, 1981-1985
106. MEYER JS, QUACH M. , THORNBY J, CHOWDHURY MH, HUANG J. MRI identifies MCI subtypes : vascular versus neurodegenerative. *J. Neurol.Sci.* 2005, 229-230, 121-129
107. LOPEZ OL, BECKER JT, JAGUST WJ et al. Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77, 159-165

108. LOPEZ OL, JAGUST WJ, DEKOSKY ST et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study : part 1. *Arch.Neurol.*, 2003, 60, 1385-1389
109. YESAVAGE JA, O'HARA R, KRAEMER H. et al. Modeling the prevalence and incidence of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J.Psychiatr. Res.*, 2002, 36, 281-286
110. MARKESBERY WR, SCHMITT FA, KRYSCIO RJ, DAVIS DG, SMITH CD, WEKSTEIN DR. Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. *Arch.Neurol.*, 2006, 63, 38-46
111. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.
112. LECHEVALLIER-MICHEL N, FABRIGOULE C, LAFONT S, LETENNEUR L, DARTIGUES JF. Normes pour le MMSE, le test de rétention visuelle de Benton, le set test d'Isaacs, le sous-test des codes de la WAIS et le test de barrage de Zazzo chez des sujets âgés de 70 ans et plus : données de la cohorte PAQUID. *Revue Neurol. (Paris)* 2004, 160, 11, 1059-1070
113. STUSS DT, MEIRAN N, GUZMAN A, LAFLECHE G, WILMER J. Do long tests yield a more accurate diagnosis of dementia than short tests ? *Arch.neurol.*, 1996, 53, 1033-1039.
114. SOLOMON PR., HIRSCHOFF A., KELLY B. et al. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch.Neurol.*, 1998, 55,349-355.
115. SALMON DP, THOMAS RG, PAY MM, BOOTH A, HOFSTETTER CR, THAL LJ, KATZMAN R. Alzheimer's disease can be accurately diagnosed in very mildly impaired individuals. *Neurology*, 2002, 59, 1022-1028
116. KILADA S, GAMALDO A, GRANT EA, MOGHEKAR A, MORRIS JC, O'BRIEN RJ. Brief screening tests for the diagnosis of dementia : comparison with the mini-mental state exam. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2005, 19, 8-16
117. MC KHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M., KATZMAN R., PRICE D.,STADLAN EM.: Clinical Diagnosis of Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease .*Neurology* 1984; 34: 939-944.
118. DAVOUS P. Vingt ans de maladie d'Alzheimer. Aspects cliniques. In "De la neurophysiologie à la maladie d'Alzheimer", Solal Ed, Marseille, 1997, 199-220
119. DAVOUS P, FALLET-BIANCO C, LAMOUR Y, ROUDIER M. Validation neuropathologique du diagnostic clinique de démence sénile de type Alzheimer. *L'Encéphale*, 1991, 17, 23-28

120. TIERNEY MC., FISHER RH., LEWIS AJ. et al.: The NINCDS-ADRDA work group criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease: a clinico-pathologic study of 57 cases. *Neurology*, 1988, 38, 359-364.
121. DAVOUS P, FALLET-BIANCO C., ROUDIER M, LAMOUR Y. A comparison of "pure" Alzheimer's disease and Alzheimer's disease plus vascular lesions (mixed dementia) in the elderly. In Nagatsu T et al Eds, *Basic, Clinical and Therapeutic aspects of Alzheimer's and Parkinson's diseases*, Plenum Press, New York, 1990, 357-361
122. ROMAN GC, TATEMACHI TK, ERKINJUNTTI T et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 1993, 33, 494-501.
123. HYMAN BT. New neuropathological criteria for Alzheimer Disease. *Arch.Neurol.*, 1998, 55, 1174-1176
124. KNOPMAN DS, DeKOSKY ST CUMMINGS JL et al . Practice parameter : Diagnosis of dementia (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2001, 56, 1143-1153
125. DESGRANGES B., BARON JC., de LA SAYETTE V et al. The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain*, 1998, 121, 611-631
126. ROUCH I, THOMAS-ANTERION C, KERLEROUX J et al. Relations entre plainte cognitive, sémiologie anxio-dépressive et performances neuropsychologiques dans une population normale : étude SIEMPRE *Revue Neurol.*, 2005, 161, 4S72
127. CHEN P , RATCLIFF G , BELL SH, CAULEY JA, DeKOSKY ST, GANGULI M. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, 2000, 55, 1847-1853
128. VELLAS B, GAUTHIER S, ALLAIN H et al. Consensus sur la démence de type Alzheimer au stade sévère. *Revue Neurol.*, 2005, 161, 1-10
129. JOANETTE Y, SKA B, POISSANT A, BELAND R. Neuropsychological aspects of Alzheimer's disease: Evidence for inter- and intra-function heterogeneity. In Boller F, Forette F, Khachaturian Z, Poncet M, Christen Y. Eds. *Heterogeneity of Alzheimer's disease*. Springer Verlag, Berlin, 1992, 33-42.
130. DOODY RS, VACCA JL, MASSMAN PJ, LIAO TY. The influence of handedness on the clinical presentation and neuropsychology of Alzheimer Disease. *Arch.Neurol*, 1999, 56, 1133-1137
131. EBERLING JL, REED BR, BAKER MG, JAGUST WJ. Cognitive correlates of regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Arch.Neurol.*, 1993, 50, 761-766.

132. LAMBON RALPH MA, PATTERSON K, GRAHAM N, DAWSON K, HODGES JR : Homogeneity and heterogeneity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease : a cross-sectional and longitudinal study of 55 cases. *Brain*, 2003, 126, 2350-2362
133. ANCHISI D, BORRONI B, FRANCESCHI M et al. Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer Disease. *Arch.Neurol.*, 2005, 62, 1728-1733
134. HUFF FJ., BECKER JT., BELLE SH., NEBES RD., HOLLAND AL., BOLLER F.: Cognitive deficits and clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, 1987, 37, 1119-1124.
135. ROUDIER M., MARCIE P., PODRABINEK N., LAMOUR Y., DAVOUS P.: Etude neuropsychologique quantifiée dans la démence sénile de type Alzheimer. *L'Encéphale*, 1989, 15, 397-403.
136. EUSTACHE F., DESGRANGES B., LALEVEE C. L'évaluation clinique de la mémoire. *Revue Neurol.*, 1998, 154, 2S, 18-32.
137. WELSH KA, BUTTERS N, HUGHES JP, MOHS RC, HEYMAN A. Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease. Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Arch.Neurol.*, 1992, 49, 448-452.
138. DUBOIS B., TOUNSI H., MICHON A., DEWEER B. Les déficits cognitifs dans la maladie d'Alzheimer. In "De la neurophysiologie à la maladie d'Alzheimer", Solal Ed, Marseille, 1997, 183-197
139. LAURENT B., THOMAS-ANTERION C., ALLEGRI RF. Mémoires et démences. *Revue Neurol.*, 1998, 154, 2S, 33-49.
140. GILBOA A, RAMIREZ J, KOHLER S, WESTMACOTT R, BLACK SE, MOSCOVITCH M. Retrieval of autobiographical memory in Alzheimer's disease : relation to volumes of medial temporal lobe and other structures . *Hippocampus*, 2005, 15, 535-550
141. FABER-LANGENDOEN K., MORRIS JC., KNESEVICH JW, La BARGE E., MILLER JP., BERG L.: Aphasia in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann.Neurol.*, 1988, 23, 365-370.
142. DUFF CANNING SJ, LEACH L, STUSS D, NGO L, BLACK SE. Diagnostic utility of abbreviated fluency measures in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurology*, 2004, 62, 556-562
143. CROISILE B. Langage écrit et maladie d'Alzheimer. *Alzheimer Actualités*, 1997, 118, 6-10
144. ESTEBAN-SANTILLAN C, PRADITSUWAN R, UEDA H, GELDMACHER DS. Clock drawing test in very mild Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.*, 1998, 46, 1266-1269

145. DEROUESNE C, LAGHA-PIERUCCI S, THIBAUT S, BAUDOUIN MADEC V, LACOMBLEZ L. Apraxic disturbances in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 2000, 38, 1760-69
146. SCHWARTZ RL, ADAIR JC, RAYMER AM et al. Conceptual apraxia in probable Alzheimer's disease as demonstrated by the Florida action recall test. *J.Int.Neuropsychol.Soc.* 2000, 6, 265-270
147. PARAH R, ROY E, KOO E, BLACK S. Pantomime and imitation of limb gestures in relation to the severity of Alzheimer's disease. *Brain Cogn*, 2004, 55, 272-274
148. DELLA SALA S, SPINLER H, VENNERI A. Walking difficulties in patients with Alzheimer's disease might originate from gait apraxia. *J Neurol.Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75, 196-201
149. TROUILLET R, GELY-NARGEOT MC, DEROUESNE C : Méconnaissance des déficits dans la maladie d'Alzheimer, : une approche multidimensionnelle . *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2003,1, 99-110
150. ANTOINE C, ANTOINE P, GUERMONPREZ P, FRIGARD B. Conscience des déficits et anosognosie dans la maladie d'Alzheimer . *Encéphale*, 2004, 30, 570-577
- 151.KAVCIC V, DUFFY CJ. Attentional dynamics and visual perception : mechanisms of spatial disorientation in Alzheimer's disease. *Brain*, 2003, 126, 1173-1181
152. DAVOUS P, PANISSET M, de AGOSTINI M, BOLLER F. Visuo-spatial dysgnosia and Balint's syndrome as major symptoms of probable Alzheimer's disease. *Eur.J.Neurol.*, 1996, 3, 519-527.
153. RENNER JA, BURNS JM, HOU CE, McKEEL DW, STORANDT M, MORRIS JC : Progressive posterior cortical dysfunction. A clinicopathologic series. *Neurology*, 2004, 63, 1175-1180
154. TANG-WAI DF, GRAFF-RADFORD NR, BOEVE BF et al. Clinical, genetic and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology*, 2004, 63, 1168-1174
155. PATTERSON MB., MACK JL., GELDMACHER DS., WHITEHOUSE PJ. Executive functions and Alzheimer's disease; problems and prospects. *Eur.J.Neurol.*, 1996, 3, 5-15
156. SWANBERG MM, TRACTENBERG RE, MOHS R, THAL LJ, CUMMINGS JL. Executive dysfunction in Alzheimer Disease. *Arch.Neurol.*, 2004, 61, 556-560
157. ZUBENKO GS, ZUBENKO WN, Mc PHERSON S et al. A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of Alzheimer's disease. *Am.J.Psychiatry*, 2003, 160, 857-866
158. MULLER-THOMSEN T, ARLT S, MANN U, MASS R, GANZER S. Detecting depression in Alzheimer's disease : evaluation of four different scales. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005, 20, 271-276

159. ROBERT Ph, DARCOURT G, BENOIT M, CLAIRET S, KOULIBALY PM. L'apathie dans la maladie d'Alzheimer : résultats de trois études françaises. *Psychol. Neuropsychiatr.Vieil.*, 2004, 2, 87-92
160. TERI L., LARSON EB., REIFLER BV.: Behavioral disturbance in dementia of the Alzheimer's type. *J. Am.Geriat.Soc.*, 1988, 36, 1-6.
161. MEGA MS., CUMMINGS JL., FIORELLO T., GORNBEIN J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 1996, 46, 130-135
162. DAVOUS P., LAMOUR Y, ROUDIER M.: Etude neurologique standardisée dans la démence sénile de type Alzheimer. *L'Encéphale*, 1989, 15, 387-396.
163. GALASKO D., KWO-ON-YUEN PF., KLAUBER MR., THAL LJ.: Neurological findings in Alzheimer's disease and normal aging. *Arch.Neurol.*, 1990,47, 625-627.
164. HUFF FJ, BOLLER F, LUCHELLI F., QUERRIERA R., BEYER J., BELLE S.: The neurologic examination in patients with probable Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1987, 144, 929-932.
165. FUNKENSTEIN HH, ALBERT MS, COOK NR et al. Extrapiramidal signs and other neurologic findings in clinically diagnosed Alzheimer's disease. *Arch.Neurol.*, 1993, 50, 51-56.
166. KURLAN R, RICHARD IH, PAPKA M, MARSHALL F. Movement disorders in Alzheimer's disease : more rigidity of definitions is needed. *Mov Disord.* 2000, 15, 24-29
167. GAITATZIS A, CAROLL K, MAJEED A, SANDER W. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*, 2004, 45, 1613-1622
168. CROOK R, VERKKONIEMI A, PEREZ-TUR J et al. A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1. *Nat.Med.* 1998, 4, 452-455
169. MORETTI P, LIEBERMAN AP, WILDE EA et al. Novel insertional presenilin 1 mutation causing Alzheimer disease with spastic paraparesis. *Neurology*, 2004, 25, 1865-1868
170. HINTON DR., SADUN AA., BLANKS JC., MILLER CA.: Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *New.Engl.J.Med.*, 1986, 315, 485-487.
171. FOX NC, SCAHILL RI, CRUM WR, ROSSOR MN. Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. *Neurology*, 1999, 52, 1687-1689
172. SILBERT LC , QUINN JF, MOOREMM et al. Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology*, 2003, 61, 487-492

173. STOUB TR, BULGAKOVA M, LEURGANS S et al. MRI predictors of risk of incident Alzheimer disease. A longitudinal study. *Neurology*, 2005, 64, 1520-1524
174. DAVIS PC, GEARING M, GRAY L et al. The CERAD experience part VIII: neuroimaging-neuropathology correlates of temporal lobe changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 1995, 45, 178-179.
175. DEWEER B, LEHERICY S, PILLON B et al. Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1995, 58, 590-597.
176. FAMA R., SULLIVAN EV., SHEAR PK et al. Selective cortical and hippocampal volume correlates of Mattis Dementia Rating Scale in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*, 1997, 54, 719-728
177. CONVIT A, de LEON MJ, TARSHISH C et al. Hippocampal volume losses in minimally impaired elderly. *Lancet*, 1995, 1, 266.
178. BURNS JM, CHURCH JA, JOHNSON DK et al : White matter lesions are prevalent but differentially related with cognition in aging and early Alzheimer Disease. *Arch. Neurol.*, 2005, 62, 1870-1876
179. BARON JC. Démences et troubles de la mémoire d'origine dégénérative. Apport de l'imagerie fonctionnelle. *Revue Neurol.*, 1998, 154, 2S, 122-130
180. REIMAN EM, CHEN K, ALEXANDER GE et al,. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia *PNAS*, 2004, 101, 284-289
181. NOBILI F, BRUGNOLO A, CALVINI P et al. Resting SPECT neuropsychology correlation in very mild Alzheimer's disease. *Clin.Neuropsychiol.*, 2005, 116, 364-375
182. MOREN MG, DAVIS AS, BRINKMAN JJ, DEAN RS. Neuropsychological measures and single photon emission computed tomography in the differentiation and classification of cerebral perfusion deficits in Alzheimer's dementia. *Int J. Neurosci.*, 2005, 115, 1131-1149
183. CARDEBAT D., DEMONET JF., PUEL M., AGNIEL A., VIALARD G., CELSIS P. Brain correlates of memory processes in patients with dementia of Alzheimer's type: a SPECT activation study. *J.Cereb.Blood Flow Metab.*, 1998, 18, 457-462
184. LANCTOT KL, HERRMANN N, NADKARNI NK, LEBOVITCH FS, CALDWELL CB, BLACK SE : Medial temporal hypoperfusion and aggression in Alzheimer disease. *Arch.Neurol.* 2004, 61, 1731-1737
185. CASELLI RJ, JACK CR, PETERSEN RC, WAHNER HW, YANAGIHARA T. Asymmetric cortical degenerative syndromes. Clinical and radiologic correlations. *Neurology*, 1992, 42, 1462-1468.

186. REIMAN EM, CHEN K, ALEXANDER GE et al. Correlations between apolipoprotein E E4 gene dose and brain imaging measurements of regional hypometabolism. *PNAS*, 2005, 102, 8299-8302
187. FLEISHER AS, HOUSTON WS, EYLER LT, FRYE S, JENKINS C, THAL LJ, BONDI MW. Identification of Alzheimer Disease risk by functional magnetic resonance imaging. *Arch Neurol.*, 2005, 62, 1881-1888
188. NORDBERG A. PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.*, 2004, 3, 519-527
189. JENSSEN S. Electroencephalogram in the dementia workup. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2005, 20, 159-166
190. GIRONELL A, GARCIA-SANCHEZ C, ESTEVEZ-GONZALEZ A, BOLTES A, KULIVESKY J. Usefulness of P300 in subjective memory complaints : a prospective study. *J Clin Neurophysiol.*, 2005, 22, 279-284
191. ANDREASEN N, MINTHON L, DAVIDSSON P et al. Evaluation of CSF τ and CSF Ab42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch. Neurol.*, 2001, 58, 373-379
192. CLARK CM, XIE S, CHITTAMS J et al. Cerebrospinal fluid tau and beta amyloid. How well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses ? *Arch.Neurol.*, 2003, 60, 1696-1702
193. MADDALENA A, PAPASSOTIROPOULOS A, MÜLLER-TILLMANN B et al. Biochemical diagnosis of Alzheimer disease by measuring the cerebrospinal fluid ratio of phosphorylated tau protein to beta-amyloid peptide42. *Arch.Neurol.*, 2003, 60, 1202-1206
194. BLENNOW K, HAMPEL H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.*, 2003,2, 605-613
195. HAMPEL H, BURGER K, PRUESSNER JC et al. Correlation of cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231 with rates of hippocampal atrophy in Alzheimer disease. *Arch.Neurol.*, 2005, 62, 770-773
196. SARAZIN M, STERN Y, BERR C et al. Neuropsychological predictors of dependency in patients with Alzheimer disease. *Neurology*, 2005, 64, 1027-1031
197. SCARMEAS N, ALBERT M, BRANDT J et al.. Motor signs predict poor outcomes in Alzheimer disease. *Neurology*, 2005a, 64, 1696-1703
198. SCARMEAS N, ALBERT M, BRANDT J et al.. Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease. *Arch.Neurol.*, 2005b, 62, 1601-1608
199. KOKMEN E., BEARD CM., O'BRIEN PC., KURLAND LT. Epidemiology of dementia in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin.Proc.*, 1996, 71, 275-282

200. DARTIGUES JF, CARCAILLON L, LECHEVALLIER N, HELMER C, LAFUMA A, KHOSHNOOD B :
Déficit cognitif sans démence et traitement : association à la survie et au risque de démence à long terme. *Revue Neurol.*, 2005, 161, 4S31
201. SARAZIN M, DUBOIS B. Trouble cognitif léger ou maladie d'Alzheimer au stade pré-déméntiel ? *Revue Neurol. (Paris)*, 2002, 158, 5S, 30-34
202. BRUN A., ENGLUND B., GUSTAFSON L. et al. Clinical and neuropathological criteria for fronto-temporal dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1994, 57, 416-416
203. Mc KEITH IG, DICKSON DW, LOWE J et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB consortium. *Neurology*, 2005, 65, 1863-1872
204. HAUW JJ., DUBOIS B., VERNY M., DUYSKAERTS CH. La maladie d'Alzheimer. J.Libbey Eurotext, Paris, 1997
205. KNOPMAN DS, BOEVE BF, PETERSEN RC. Essentials of the proper diagnoses of Mild Cognitive Impairment, Dementia and major subtypes of dementia. *Mayo Clin Proc.*, 2003, 78, 1290-1308
206. DOODY RS, STEVENS JC, BECK C et al . Practice parameter : Management of dementia (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2001, 56, 1154-1166
207. CUMMINGS JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2004, 351, 56-67
208. AREOSA SA, SHERRIFF F, McSHANE R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005, 20, 3, CD003154
209. VAN DER LINDEN M., JUILLERAT AC. Prise en charge des déficits cognitifs chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. *Revue Neurol.*, 1998, 154, 2S, 137-143
210. LUCHSINGER JA, MAYEUX R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.*, 2004, 3, xxxxxxxx
211. REA TD, BREITNER JC, PSATY BM et al. Statin use and the risk of incident dementia : the cardiovascular Health study. *Arch. Neurol.*, 2005, 62, 1047-1051
212. ZANDI PP, SPARKS DL, KHACHATURIAN AS et al. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease ? The Cache County Study . *Arch. Gen. Psychiatry*, 2005, 62, 217-224
213. SCHENK D, BARBOUR R, DUNN W. et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 1999, 400, 173-177
214. ORGOGOZO JM, GILMAN S, DARTIGUES JF et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Aβ₄₂ immunization. *Neurology*, 2003, 61, 46-54

215. GILMAN S , KOLLER M, BLACK RS et al : Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*, 2005, 64, 1553-1562
216. FOX NC, BLACK RS, GILMAN S et al : Effects of Abeta immunization (AN1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease. *Neurology*, 2005, 64, 1563-1572
217. DODEL RC, HAMPEL H, DU Y. Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 2003,2, 215-220
218. Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, et al. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE [see comments]. *Science* 1999;286:735-741.
219. Vassar R. beta-Secretase, APP and Abeta in Alzheimer's disease. *Subcell Biochem* 2005;38:79-103.
220. Aisen PS. The development of anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease : from secretase modulators to polymerisation inhibitors. *CNS Drugs* 2005;19:989-996.
221. Marr RA, Guan H, Rockenstein E, et al. Nephilysin regulates amyloid Beta peptide levels. *J Mol Neurosci* 2004;22:5-11.
222. Saito T, Iwata N, Tsubuki S, et al. Somatostatin regulates brain amyloid beta peptide Abeta42 through modulation of proteolytic degradation. *Nat Med* 2005;11:434-439.
223. Bush AI. The metallobiology of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 2003;26:207-214.
224. Bayer TA, Multhaup G. Involvement of amyloid beta precursor protein (AbetaPP) modulated copper homeostasis in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005;8:201-206; discussion 209-215.
225. Ferrer I, Gomez-Isla T, Puig B, et al. Current advances on different kinases involved in tau phosphorylation, and implications in Alzheimer's disease and tauopathies. *Curr Alzheimer Res* 2005;2:3-18.1
226. Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong CX . Contributions of protein phosphatases PP1, PP2A, PP2B and PP5 to the regulation of tau phosphorylation. *Eur J Neurosci.*, 2005, 22, 1942-1950
227. Pickhardt M, von Bergen M, Gazova Z, et al. Screening for inhibitors of tau polymerization. *Curr Alzheimer Res* 2005;2:219-226.
228. MAHIEUX F, TRICHET-LLORY, ROSEN P. Annonce du diagnostic et maladie d'Alzheimer : avis des patients eux-mêmes. *Revue Neurol.*, 2005, 161, 4S64

LEGENDES DES FIGURES

FIGURE 1 : Histologie et immunohistochimie des plaques amyloïdes.

- A) Sclérose miliaire de l'écorce cérébrale. Figure 14, page 251 du rapport d'André Léri de 1906 (12). Coloration par l'hématoxyline-éosine d'une coupe histologique de cortex d'un patient dément. On peut noter la présence de ce qui s'appellera les plaques, et des cellules nerveuses altérée (en fait touchée par la dégénérescence neurofibrillaire)
- B) Plaques amyloïdes colorées par la thioflavine (fluorescence jaune). Certaines plaques ont un cœur dense. On peut noter également la présence de quelques neurones en DNF colorés également (flèches).
- C) Coloration immunohistochimique des dépôts de peptide A β agrégé révélés avec un anticorps anti-peptide amyloïde A β . Certains dépôts sont diffus (flèche), d'autres sont en structuration pour former les plaques. Ces dépôts diffusent dans la presque totalité de la substance grise néocorticale.
- D) Plaque sénile. La plaque sénile est, par définition, une plaque amyloïde entourée de neurites dystrophiques en DNF. Le dépôt amyloïde central est marqué par le rouge thiazine. Les neurites dystrophiques périphériques sont immunomarqués par un anticorps dirigé contre les protéines PHF-tau.

FIGURE 2 : Les lésions de la maladie d'Alzheimer à l'échelle de la microscopie électronique.

Au cours de la maladie d'Alzheimer, on peut observer deux types de lésions: les plaques (A, partie droite) qui résulte de l'agrégation de filaments en paquets denses, de 6 nm de diamètre environ, marqués par un anticorps anti-Abêta aux grains d'or colloïdal (figure2-C, plus fort grossissement).

Dans l'axoplasme des extensions neuritiques, on observe des paquets de filaments très structurés. (A, partie gauche, départ de la flèche). Il s'agit des paires hélicoïdales de filaments (PHF) (Fig. 2B, plus fort grossissement). Les PHFs sont l'unité ultrastructurale de la dégénérescence neurofibrillaire.

FIGURE 3 :Aspects histologiques et immunohistochimiques de la dégénérescence neurofibrillaire.

A) Coloration du tissu cérébral par une imprégnation argentique (technique utilisée par Aloïs Alzheimer). Coloration des neurones en DNF et d'une plaque neuritique (flèche).

B) Immunomarquage du cortex cérébral (pôle frontal) par un anticorps contre les protéines Tau. On peut observer un réseau de neurites en DNF, ainsi que des corps cellulaires marqués et une plaque neuritique (flèche). Cet immunomarquage démontre que le réseau de communication est complètement affecté par la pathologie tau.

C) Immunomarquage avec le même anticorps des grands neurones du cortex entorhinal. Ces neurones sont les premiers touchés par le processus de DNF au cours du vieillissement. On peut noter aussi sur cette coupe une autre population de neurones affectés.

D) Lorsque le neurone meurt, les filaments de la DNF s'accumulent de plus en plus sous une forme compacte qui prend progressivement les propriétés tinctoriales de la substance amyloïde. Il s'agit alors de fantômes de DNF (ghost-tangles), colorés ici par la thioflavine.

FIGURE 4 : La protéine APP (amyloid protein precursor) et le peptide amyloïde A β .

La protéine APP

Le gène de l'APP, d'une taille de 400 kB, est situé sur le chromosome 21 21->21q22.1. Il comporte 18 exons. Suite à un épissage alternatif, plusieurs ARN messagers de la protéine APP sont exprimés dans les neurones. Les isoformes de l'APP contiennent 365 à 770 acides aminés. La forme longue de la protéine APP est représentée ici. Sont représentées les différentes régions fonctionnelles de l'APP, ainsi que la séquence du peptide A β , partiellement ancrée dans la membrane. La partie N terminale de l'APP est située dans le domaine extracellulaire lorsque l'APP est ancrée à la membrane cytoplasmique. L'APP se trouve également ancrée aux membranes vésiculaires, avec la partie N-terminale dirigée vers la partie intérieure. L'alpha sécrétase est une activité protéolytique qui libère la partie extracellulaire de l'APP, nommée sAPP (soluble APP). Plusieurs régions de la sAPP possèdent une activité neurotrophique. Il y a également des régions d'interaction potentielle avec le cuivre, le zinc, l'héparine, le collagène (COL). Dans la partie C-terminale, il y a une région d'interaction potentielle avec une protéine Go. Ceci suggère que l'APP pourrait être un récepteur couplé aux protéines G. La région d'interaction avec Fe65 est également importante pour que le fragment C-terminal AICD (APP intracellular domain) interagisse avec d'autres partenaires, comme facteur de transcription (43).

Le peptide A β

La région de l'ARN messager qui code pour le peptide A β est située à cheval sur les exons 16 et 17. La région protéique du peptide A β est partiellement ancrée dans la membrane. Les mutations pathologiques directement responsables de formes familiales autosomiques dominantes portent sur des changements d'acides aminés situés dans la région du peptide A β . Elles sont indiquées par des flèches, ainsi que le nom des mutations. Suite à une coupure enzymatique par des bêta et gamma sécrétases, le peptide A β est libéré. Il est constitué de 39 à 43 acides aminés. Le peptide amyloïde de 4,2 kDa est un produit normal du métabolisme cellulaire. Il existe deux formes majeures: le peptide 1-40 et le peptide 1-42. La production de la forme 1-42 est augmentée dans les formes familiales de la M.A. . Le peptide A β comporte une région 13-16 (HHQK) qui est un domaine d'interaction avec les cellules microgliales et les héparanes sulfate.

FIGURE 5 :Le métabolisme de APP se fait selon deux voies essentielles :

- La voie amyloïdogénique qui produit d'abord le fragment bêta intracellulaire et la sécrétion du fragment sAPPbêta, suite à la coupure par la bêta sécrétase BACE1. Ensuite le fragment bêta est clivé par la gamma sécrétase pour libérer le fragment gamma ou AICD (APP intracellular domain) et le peptide A β . Cette voie qui génère A β est la mauvaise voie.
- La voie non-amyloïdogénique correspond à une coupure par une alpha-sécrétase pour libérer un fragment alpha et la libération de sAPP alpha dans le domaine extérieur. Le fragment alpha est ensuite coupé par la gamma sécrétase pour relarguer le peptide p3 et l'AICD. Cette voie est la bonne voie, qu'il faut stimuler pour avoir une action thérapeutique.

FIGURE 6 : Du gène tau aux 6 isoformes tau du système nerveux central.

Le gène des protéines tau est localisé sur le chromosome 17, à la position 17q21. A partir du gène, et suite à un épissage alternatif, seront produits 6 ARN messagers de tau, traduits ensuite sous forme de 6 protéines tau différentes (en fait six isoformes). La longueur de leurs séquences varie de 352 à 441 acides aminés et leur masse moléculaire entre 45 et 65 kDa).

Le domaine carboxy-terminal des protéines tau joue un rôle majeur car il contrôle la stabilité des microtubules. Les trois isoformes sans la séquence codée par l'exon 10 (10-) possède trois domaines de liaison aux microtubules (3R)

et les 3 isoformes avec la séquence de l'exon 10 (10+) ont quatre régions répétitives (4R). L'interaction tau 4R avec les dimères de tubuline est beaucoup plus forte, ce qui stabilise davantage les microtubules et peut moduler la longueur des extensions neuritiques, ainsi que la plasticité neuronale

FIGURE 7 :Phosphorylation normale et pathologique des protéines tau.

Les protéines tau sont phosphorylées de part et d'autre des domaines de liaison aux microtubules. Une phosphorylation des protéines tau, en particulier sur la Thr231 dans la région riche en proline située en amont des motifs répétés, diminue leur affinité pour les microtubules, entraînant la dépolymérisation de ces derniers. La phosphorylation des résidus Serine 262 et 356 (selon la numérotation de l'isoforme la plus longue), situés respectivement dans le premier et quatrième domaine de liaison, moduleraient également l'affinité des protéines tau aux microtubules.

Les kinases impliquées dans la phosphorylation de tau *in vitro* sont nombreuses. Parmi les plus communes, citons les kinases dépendantes des cyclines (cdk), la GSK3 β , les MAP kinases (erk1/2, jun kinases (JNKs et p38s)), les MARK, la phosphorylase K, la pKA, la pKC et la tau-tubuline kinase. Il est aussi clairement établi qu'il y a une balance phosphorylation-déphosphorylation médiée par les phosphatases 1, 2A, 2B et 5.

Suite à la phosphorylation aberrante des protéines tau au cours du processus dégénératif, un certain nombre de sites sont phosphorylés anormalement.

FIGURE 8 :Les 10 stades de progression de la pathologie tau au cours du vieillissement et de la maladie d'Alzheimer.

La localisation et l'intensité du processus dégénératif visualisé par l'agrégation des protéines tau sous forme de dégénérescence neurofibrillaire est représenté avec un gradient de niveaux de gris. On peut noter que la pathologie tau s'installe systématiquement dans la région entorhinale (S2), voire hippocampique (S3), au cours du vieillissement cérébral. La pathologie tau tend à remonter les connections neuronales pour progresser dans d'autres régions, selon un chemin précis, invariable, hiérarchique. On la trouvera dans le cortex temporal des patients ayant des troubles cognitifs légers (mild cognitive impairment ; MCI) (S4 à S6). Au stade MCI, la présence de dépôts amyloïdes démontrera que le patient était au stade prodromal de la MA. Les signes cliniques de M.A apparaissent lorsque les régions néocorticales associatives sont affectées (pôle frontal, cortex pariétal, cortex temporal supérieur) (S7 à S10).

FIGURE 9 :Relation possible entre le métabolisme de la protéine APP et le système cholinergique.

Le métabolisme de l'acétylcholine est régulé par deux enzymes: l'acétylcholine transférase (CHAT) qui permet sa synthèse à partir de la choline et de l'acétyl coenzyme A, et l'acétylcholinestérase qui coupe la molécule en acétate et choline. Les anti-acétylcholinestérases utilisés pour le traitement symptomatique de la M.A. inhibent le catabolisme de l'acétylcholine, et augmentent les concentrations d'acétylcholine dans la fente synaptique.

L'acétylcholine active les récepteurs muscariniques et nicotiniques des neurones post-synaptiques (106). Cette activation stimule le métabolisme de l'APP, en favorisant la libération de sAPPalpha dans le domaine extracellulaire. sAPPalpha possède des domaines à activité neurotrophique (Fig.5) et active la CHAT. Il s'agit d'un cycle vertueux. Par contre, lorsque le métabolisme de l'APP provoque la libération du peptide A β en excès, une action négative est observée au niveau du catabolisme de l'acétylcholine: il y a inhibition du relargage d'acétylcholine, diminution du transport des lipides et du flux de choline, ainsi qu'une neurotoxicité probable vis à vis des neurones cholinergiques, suite à l'excès du peptide A β et au manque de facteur neurotrophique sAPPalpha.

FIGURE 10 : Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

Le carrefour métabolique APP et l'amyloïdogénèse

A: Les mutations pathologiques des gènes APP, PS1 et PS2 nous enseignent que le carrefour métabolique APP/PS1 est directement impliqué dans la pathologie de la MA. Les dysfonctionnements de l'APP conduisent à son catabolisme anormal, libérant ainsi le peptide amyloïde A β , essentiellement sous sa forme 1-42. Ce dernier s'agrège sous forme de plaques amyloïdes, sous l'influence d'autres co-facteurs (ApoE, complément, protéoglycannes). Les plaques amyloïdes s'accumulent dans la presque totalité de la substance grise du cortex cérébral.

La dégénérescence neurofibrillaire (DNF).

A et B: Les dysfonctionnements de l'APP (A) ou la neurotoxicité du peptide A β (B) provoquent la dégénérescence du neurone. L'APP est une protéine ubiquitaire, mais le dysfonctionnement de l'APP affecte peut-être essentiellement les neurones (A'), provoquant simultanément ou secondairement la production de peptide A β (B').

C: Le processus de DNF se manifeste par l'accumulation de filaments pathologiques nommés PHF (Paires de Filaments appariées en hélice, Paired Helical Filaments) dans les neurones. Les PHF sont constituées de protéines microtubulaires Tau anormales nommées «Tau 60, 64, 68» ou Tau-PHF.

D: Les neurones en dégénérescence meurent. Les débris cellulaires sont digérés par les cellules gliales (astrocytes, cellules microgliales).

E: Le processus dégénératif envahit le cortex cérébral selon un chemin de connections nerveuses très précis et hiérarchisé. Il provoque au fur et à mesure l'altération de toutes les fonctions intellectuelles.

La dynamique de la cascade physiopathologique est certainement modulée par des facteurs accélérateurs (réaction inflammatoire des cellules microgliales, apoE E4, radicaux libres, stress oxydatif) ou ralentisseurs (oestrogènes, anti-oxydants, anti-inflammatoire non-stéroïdiens, apoE E2, etc).

FIGURE 11 :Progression des lésions au cours du vieillissement cérébral et de la maladie d'Alzheimer.

L'agrégation de protéine tau, nommé « taupathie », est un signe pathologique liée à la dégénérescence neuronale. Ce processus est observé systématiquement dans le cortex transentorhinal et entorhinal voire dans l'hippocampe des personnes âgées de plus de 75 ans. Cependant, certains centenaires sont très peu affectés, indiquant que l'âge est un facteur de risque sans en être la cause directe. Cette taupathie tend à envahir d'autres régions cérébrales en remontant les connections cortico-corticales selon un chemin précis, selon 6 stades histologiques (19) ou 10 stades biochimiques (16). On pourra la retrouver jusque dans le cortex temporal, d'abord antérieur, puis inférieur, médian et enfin supérieur. A ce stade, le patient présente des troubles cognitifs légers, mais il n'est pas dément.

On peut noter que la progression de la taupathie peut se faire jusqu'au cortex temporal antérieur sans qu'il y ait de dépôts amyloïdes. Mais la progression dans d'autres régions, en particulier le temporal supérieur puis les régions polymodales associatives se fait systématiquement en présence de dépôts de peptide A β x-42. La charge qui pousse la pathologie tau vers les régions associatives résulte de la neurotoxicité du peptide A β et/ou d'une perte de fonction de la protéine APP, protéine ayant normalement de nombreuses propriétés neurotrophiques potentielles.

Le processus dégénératif va monter en puissance et consommer au fur et à mesure les réseaux neuronaux impliqués dans la mémoire récente (hippocampe) puis la mémoire sémantique (temporal), le langage (frontal), les praxies et les gnosies (pariétal). La perte des fonctions des neurones sera compensée pendant un certain temps par la

plasticité des neurones non encore atteints. La démence apparaîtra lorsque ces forces de compensation seront débordées par l'ampleur de la destruction du réseau de communication.

Figure 12 : Exemple d'agraphie dans un cas de maladie d'Alzheimer

Figure 13 : Exemple d'apraxie constructive dans un cas de maladie d'Alzheimer

Figure 14 : Coupes coronales d'IRM (séquence T2) visualisant les régions hippocampiques et le cortex entorhinal, précocément touchés dans la maladie d'Alzheimer

Figure 15 : Imagerie métabolique (tomographie d'émission monophotonique à l'HMPAO) à deux stades évolutifs différents dans un cas de maladie d'Alzheimer

Figure 16 : Principaux mécanismes de mémorisation et causes d'altération potentielles

LEGENDES DES TABLEAUX

Tableau I: Critères diagnostiques de MCI prodromique

Tableau II: Normes du score MMS selon l'âge, le sexe et le niveau d'études

Tableau III: Les dix signes qui font craindre une maladie d'Alzheimer

Tableau IV: Approche diagnostique des principales causes de démence

Tableau V: Principaux médicaments "anti-démence" et leurs caractéristiques pharmacologiques

EVALUATION PAR QCM**QUESTION N°1**

Parmi les suivants, quels signes sont en faveur d'une MA débutante ?

- A. des hallucinations visuelles
- B. des troubles mnésiques
- C. une modification de la personnalité
- D. une apathie
- E. des chutes

Réponse : BCD

QUESTION N°2

Dans l'évaluation de l'autonomie des activités de la vie quotidienne, quatre critères sont particulièrement prédictifs de démence lorsqu'ils sont perturbés : lesquels ?

- A. utiliser le téléphone
- B. conduire son véhicule
- C. gérer son budget
- D. préparer et prendre seul ses médicaments
- E. prendre seul les transports en commun
- F. faire une activité sportive

Réponse : ACDE

QUESTION N°3

Dans le diagnostic de démence potentiellement curable du sujet âgé, il est recommandé de rechercher principalement trois étiologies, lesquelles ?

- A. Dépression
- B. Diabète
- C. Hypothyroïdie
- D. Carence en vitamine B12
- E. Insuffisance cardiaque

Réponse : ACD

QUESTION N°4

Concernant la dépression dans la MA, toutes les propositions suivantes sont exactes sauf une, laquelle ?

- A. est fréquente au début de la MA
- B. majore les troubles cognitifs
- C. est souvent associée à l'apathie
- D. s'accompagne d'un risque suicidaire élevé
- E. peut être améliorée par un traitement sérotoninergique

Réponse : D

QUESTION N°5

Parmi les signes suivants, quels sont ceux dont la présence au début de la maladie doit faire douter du diagnostic de MA ?

- A. désorientation temporo-spatiale
- B. myoclonies
- C. manque du mot
- D. signe de Babinski
- E. trouble oculomoteur

Réponse : BDE

QUESTION N°6

Parmi les propositions suivantes concernant l'aspect de l'imagerie IRM dans la MA, quelle est celle qui est fautive ?

- A. l'atrophie hippocampique est précoce
- B. l'atrophie a une prédominance frontale et temporale
- C. les séquences en diffusion sont normales
- D. il peut exister une leucoaraiose et des hypersignaux flair

Réponse : B

QUESTION N°7

Le diagnostic de maladie à corps de Lewy est vraisemblable si les facteurs suivants sont présents :

- A. troubles de mémoire
- B. hallucinations précoces
- C. syndrome pyramidal
- D. syndrome parkinsonien
- E. évolution fluctuante

Réponse : ABDE

QUESTION N°8

Le diagnostic de MCI amnésique suppose la présence des facteurs suivants :

- A. Syndrome amnésique de type hippocampique
- B. Préservation de l'autonomie dans les activités quotidiennes
- C. Troubles des fonctions exécutives
- D. Anosognosie

Réponse : AB

QUESTION N°9

Dans la prescription des anticholinestérasiques en première intention, il est recommandé :

- A. de ne pas associer d'antidépresseurs
- B. de ne pas associer d'antiémétiques
- C. de faire une titration progressive
- D. de contrôler régulièrement les transaminases

Réponse : C

QUESTION N°10

Dans une forme sévère de MA non compliquée, il est recommandé de prescrire :

- A. un anticholinestérasique
- B. la mémantine
- C. un neuroleptique
- D. un hypnotique
- E. aucun médicament

Réponse : B

QUESTION N°11

Parmi les propositions suivantes, une seule est exacte, laquelle ?

Le gène de l'APP se trouve sur le chromosome :

- A :1
- B :14
- C :17
- D :21
- E :X

Réponse : D

QUESTION N°12

Parmi les propositions suivantes, une seule est exacte , laquelle ?
Le gène de la protéine tau se trouve sur le chromosome :

- A :1
- B :14
- C :17
- D :21
- E :X

Réponse : C

QUESTION N°13

Parmi les propositions suivantes, toutes sont exactes, sauf une , laquelle ?
La substance amyloïde résulte de

- A :L'agrégation de protéines
- B :L'agrégation de peptides
- C :L'agrégation de substance amylacée
- D :L'agrégation sous forme de structures peptidiques à feuillet bêta plissé

Réponse : C

QUESTION N°14

Parmi les propositions suivantes, toutes sont exactes, sauf une , laquelle ?
La coupure de APP se fait par des enzymes nommées

- A :peptidases
- B :dégradases
- C :secrétases
- D :zymases
- E :hydrolases

Réponse : C

QUESTION N°15

Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ?
Suite à la coupure de APP par la bêta secrétase BACE1, on peut trouver les produits de coupure suivants :

- A :sAPP bêta
- B :sAPP alpha
- C :AICD
- D :Abêta
- E :P3
- F :APP-CTF bêta (bêta stub)

Réponses : A et F

QUESTION N°16

Parmi les propositions suivantes, une seule est exacte , laquelle ?
La plaque sénile est :

- A :une agrégation du peptide Abêta sous forme sphérique
- B :une plaque amyloïde entourée de neurites dystrophiques
- C :une plaque astrocytaire
- D :une plaque de réaction gliale

Réponse : B

QUESTION N°17

Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ?

La dégénérescence neurofibrillaire est :

1. A : intraneuronale
2. B : une agrégation de protéine Tau
3. C : une accumulation filamenteuse de peptide Abêta
4. D : une accumulation de neurofilaments
5. E : une accumulation de PHFs (paired helical filaments)

réponses : A, B, E

QUESTION N°18

Parmi les propositions suivantes, une seule est exacte, laquelle ?

Le diagnostic certain de maladie d'Alzheimer repose sur les éléments suivants :

- A : un diagnostic clinique selon les critères du NINCDS-ADRDA de Mc Kahn (1984)
- B : ce même diagnostic avec un dosage biologique de Tau et Abêta
- C : un examen post-mortem
- D : un examen post-mortem avec démonstration de plaques amyloïdes
- E : un examen post-mortem avec démonstration de DNF
- F : un examen post-mortem avec démonstration de DNF et de plaques amyloïdes néocorticales
- G : une analyse génétique sur les gènes Tau ou BACE1 ou ApoE

réponse : F

QUESTION N°19

Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ?

Les mutations des formes familiales de la maladie d'Alzheimer portent sur les gènes

- A : APP
- B : Tau
- C : Préséniline 1
- D : Préséniline 2
- E : ApoE
- F : Notch

réponses : A, C, D

QUESTION N°20

Parmi les facteurs de risque ci-dessous, quels sont les trois qui sont bien identifiés dans la maladie d'Alzheimer ? :

- A : diabète
- B : hypertension
- C : âge
- D : sexe masculin
- E : génotype ApoE E4
- F : génotype ApoE E3
- G : Tabagisme

réponses : B, C, E

QUESTION N°21

Parmi les propositions suivantes, toutes sont exactes, sauf une, laquelle ?

La protéine tau

- A : est le constituant majeur de la dégénérescence neurofibrillaire
- B : est une protéine qui stabilise les microtubules
- C : est une protéine qui interagit avec la tubuline

- D :régule la stabilité des microtubules en fonction de son degré de glycosylation
- E :est une protéine qui se présente sous forme de 6 isoformes dans le système nerveux central

réponse : D

Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ?

Les quatre médicaments symptomatiques de la MA commercialisés en France (memantine, rivastigmine, galantamine, donepezil) visent les systèmes de neuromédiateurs suivants :

- A :adrénaline
- B : sérotonine
- C : glutamate
- D : GABA
- E : somatostatine
- F : acétylcholine

réponses : C, F