

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

Année 1995



Thèse N°

173/1

HYPOTHESES ETIOPATHOGENIQUES
de la MALADIE D'ALZHEIMER
et MODELISATION CELLULAIRE



THESE

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le **27 Octobre 1995**

PAR

Cécile BLANCHARD

née le 16 Juillet 1965 à Barbezieux

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur J.M. LEGER

Président

Monsieur le Professeur D. BARTHE

Juge

Monsieur le Professeur M. DUMAS

Juge

Monsieur le Professeur J. HUGON

Juge

Monsieur le Docteur J.P. CLEMENT

Membre Invité

Mademoiselle le Docteur C. YARDIN

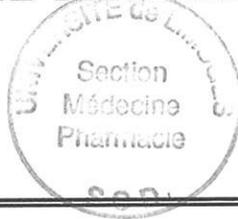
Membre Invité

ex: 3

gibil:

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

Année 1995



Thèse N° 173

**HYPOTHESES ETIOPATHOGENIQUES
de la MALADIE D'ALZHEIMER
et MODELISATION CELLULAIRE**

THESE

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 27 Octobre 1995

PAR

Cécile BLANCHARD

née le 16 Juillet 1965 à Barbezieux

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur J.M. LEGER

Président

Monsieur le Professeur D. BARTHE

Juge

Monsieur le Professeur M. DUMAS

Juge

Monsieur le Professeur J. HUGON

Juge

Monsieur le Docteur J.P. CLEMENT

Membre Invité

Mademoiselle le Docteur C. YARDIN

Membre Invité

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
FACULTÉ DE MÉDECINE

DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS : Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ADENIS Jean-Paul* (C.S)	Ophtalmologie
ALAIN Luc (C.S)	Chirurgie Infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine Interne
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique (C.S)	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
BAUDET Jean (C.S)	Clinique Obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien (C.S)	Clinique Médicale Cardiologique
BERNARD Philippe	Dermatologie
BESSEDE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
BONNAUD François (C.S)	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean (C.S)	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et Informatique Médicale
BRETON Jean-Christian (C.S)	Biochimie et Biologie Moléculaire
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert (C.S)	Anatomie Pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
COGNE Michel	Immunologie
COLOMBEAU Pierre (C.S)	Urologie
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	Clinique de Chirurgie Digestive
DARDE Marie-Laure (C.S)	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	Pédiatrie
DENIS François (C.S)	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard (C.S)	Anatomie
DUDOGNON Pierre	Rééducation Fonctionnelle
DUMAS Michel (C.S)	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul (C.S)	Radiologie et Imagerie Médicale
FEISS Pierre (C.S)	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie Digestive
GAROUX Roger (C.S)	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation Médicale
GAY Roger	Réanimation Médicale

A notre Président de Thèse,

**Monsieur le Professeur Jean-Marie LEGER,
Professeur des Universités de Psychiatrie d'Adultes,
Psychiatre des Hôpitaux,
Chef de Service,**

J'ai pu bénéficier de la richesse de votre enseignement et de la rigueur de votre travail pendant mes années d'études en psychiatrie.

Vous êtes à l'origine de cette thèse et je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée.

Très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury de thèse, recevez ici le témoignage de mon admiration, de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Dominique BARTHE,
Professeur des Universités d'Histologie Embryologie
Cytogénétique,
Biologiste des Hôpitaux,
Chef de Service,**

Vous m'avez accueillie dans votre laboratoire et encouragée dans la préparation de ce travail.

Très sensible à l'honneur que vous me faites de juger cette thèse, trouvez ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Michel DUMAS,
Professeur des Universités de Neurologie,
Médecin des Hôpitaux,
Chef de Service,**

Vous m'avez donné un enseignement de qualité au cours du semestre passé dans votre service.

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Recevez ici le témoignage de ma reconnaissance et de tout mon respect.

A notre Directeur de Thèse,

**Monsieur le Professeur Jacques HUGON,
Professeur des Universités d'Histologie Embryologie
Cytogénétique,**

Vous m'avez accueillie dans votre groupe de recherches. J'ai pu bénéficier de la qualité et de la richesse de votre enseignement dans la préparation de cette thèse.

Je vous suis très reconnaissante de la confiance que vous m'avez accordée au cours de ce travail.

Très sensible à l'honneur que vous me faites de juger cette thèse, recevez ici l'expression de mon admiration, de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A Monsieur le Docteur Jean-Pierre CLEMENT,
Psychiatre d'Adultes,
Praticien Hospitalier,**

Vos qualités cliniques sont pour nous un modèle.

Très reconnaissante à vos encouragements, trouvez ici l'expression de mon profond respect.

**A Mademoiselle le Docteur Catherine YARDIN,
Assistant Hospitalo-Universitaire,**

Très sensible à vos encouragements et votre soutien, recevez ici l'expression de ma très sincère reconnaissance.

“Toutes les disciplines de la science biologique doivent, se prêtant appui mutuel et se contrôlant l’une l’autre, marcher du même pas, vers le même but...”

Le rôle prépondérant, la juridiction suprême devra toujours appartenir à l’observation clinique.”

*Charcot (1825-1893)
Oeuvre complète, Tome III, 21*

PLAN

I - INTRODUCTION

II - RAPPEL CLINIQUE

II - A. Définition des démences

II - B. Définition de la maladie d'Alzheimer

II - C. Description clinique de la maladie d'Alzheimer

1 - Les troubles de la mémoire

2 - Les troubles phasiques

3 - Les troubles praxiques

4 - Les troubles gnosiques

5 - Les troubles intellectuels

6 - Les troubles du comportement

7 - La forme évoluée typique

8 - Diagnostic différentiel d'une démence de type Alzheimer

II - D. Démence et dépression

III - RAPPEL NEUROPATHOLOGIQUE

III - A. Dégénérescence neurofibrillaire (DNF)

III - B. La plaque sénile

III - C. L'amylose vasculaire cérébrale

III - D. La perte neuronale et la modification dendritique

III - E. Dégénérescence granulo-vacuolaire

IV - RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

IV - A. Hypothèse génétique

- 1 - Chromosome 21
- 2 - Chromosome 19
- 3 - Chromosome 14
- 4 - Chromosome 1

IV - B. Hypothèse toxique

- 1 - Syndrome de Guam
- 2 - L' aluminium

IV - C. Hypothèse infectieuse

- 1 - Hypothèse virale
- 2 - Encéphalopathies spongiformes

IV - D. Hypothèse immunitaire

IV - E. Hypothèse vasculaire

IV - F. Hypothèse neurochimique

- 1 - Théorie cholinergique
- 2 - Théorie glutamatergique
- 3 - Autres neurotransmetteurs

V - PATHOLOGIE MOLECULAIRE

V - A. Plaque β amyloïde

V - B. La dégénérescence neurofibrillaire (DNF), Tau-PHF

VI - MODELE D'ETUDE DE L'ACCUMULATION DE LA PROTEINE TAU LIEE A L'EXCITOTOXICITE

VI - A. Excitotoxicité glutamatergique

- 1 - Glutamate : neurotransmetteur excitateur
- 2 - les récepteurs glutamatergiques
- 3 - La dégénérescence neuronale excitotoxique

VI - B. But du travail

VI - C. Matériel et méthodes

- 1 - Mise en culture des cellules nerveuses cérébrales
- 2 - Intoxication au glutamate et traitements pharmacologiques
- 3 - Evaluation de la survie neuronale
- 4 - Extraction des ARN totaux
- 5 - DOT-BLOT des ARNm de tau
- 6 - Quantification du marquage autoradiographique

VI - D. Résultats

- 1 - Evaluation de la survie neuronale
- 2 - Variation de l'expression des ARNm de tau à 1 h et 3 h après
exposition glutamatergique

3- Modulations pharmacologiques de l'expression génique de la
protéine tau

VI - E. Discussion

VII - CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

I - INTRODUCTION

Dans les pays industrialisés, le vieillissement général de la population a fait croître la prévalence de la maladie d'Alzheimer en fonction de l'âge.

Les premières études statistiques ont montré que la prévalence de la maladie d'Alzheimer était à environ 4 % au-dessous de 65 ans, et à 20 - 25 % au-delà de 85 ans (Mas, 211). Les études récentes donnent des chiffres moins alarmants mais néanmoins préoccupants. La prévalence des démences dégénératives sévères et graves chez les sujets de plus de 65 ans est estimée à 3 - 7 % ; la concordance est moindre concernant la fréquence des formes légères, sans doute due au fait d'une absence de critères communs (Cooper, 66). Un consensus s'accorde entre les différentes études pour estimer que parmi les démences séniles, la maladie d'Alzheimer représente plus de la moitié des cas (Dase, 79).

Ainsi par sa fréquence, la démence devient une préoccupation majeure des personnes dites âgées lorsqu'elles rentrent dans ce que l'on appelle habituellement la vieillesse. Ce souci est partagé par notre société qui envisage le poids économique d'un accroissement du nombre de personnes en perte d'autonomie (Petit, 253). Or actuellement, l'expression clinique de la maladie d'Alzheimer est caractérisée par des troubles mentaux comportant des désordres mnésiques associés à des troubles cognitifs. Et, l'atteinte de ces capacités, qui conduit progressivement à la **perte d'autonomie personnelle**, définit médicalement la démence. C'est pourquoi les cliniciens actuellement insistent sur la nécessité d'une prise en charge et d'une approche qui doivent être globales, visant simultanément le biologique, le psychologique et le social (Léger, 189). Cette **prise en charge médico-sociale** a pour but de réduire un handicap qui nuit à l'autonomie du patient. Elle devra être orientée d'une part vers le malade et d'autre part, vers son

environnement matériel et familial. Des études ont montré que l'application précoce de stimulations spécifiques portant sur la totalité des capacités cognitives peut assurer à l'individu âgé dément le maintien d'une autonomie suffisante (Tessier, 312).

La psychoréhabilitation concerne également le milieu familial et institutionnel. Elle implique un travail d'équipe constitué de divers intervenants (famille, infirmières, travailleurs sociaux, aides-ménagères, médecins) dans laquelle le médecin de famille joue un rôle de coordinateur. Une bonne coopération de l'équipe soignante et de la famille permettra d'optimiser les soins et pourra prévoir une institutionnalisation sans qu'elle soit vécue comme un échec par le médecin ou une faute pour la famille, pour qui l'entrée en institution est vécue comme l'abandon d'une personne âgée et malade (Léger, 189).

Outre le souci de sa prise en charge, la maladie d'Alzheimer pose au moins deux autres problèmes aux cliniciens : un problème diagnostique et un problème étiologique.

Un **problème diagnostique** parce que d'une part la maladie d'Alzheimer est un **diagnostic d'exclusion** : le clinicien doit éliminer les causes de démence curable, et d'autre part cette maladie est aussi un **diagnostic de probabilité** : le diagnostic de certitude n'est obtenu que par un examen anatomopathologique du cerveau, en post-mortem.

La maladie d'Alzheimer pose aussi un **problème de diagnostic étiologique**. L'étiologie de la maladie d'Alzheimer est encore inconnue. Classée parmi les affections dégénératives primaires, ce terme masque notre ignorance pour désigner un type d'affection touchant généralement l'adulte après 50 ans.

Dans ce travail, nous présentons les différentes **hypothèses étiologiques** suggérées actuellement avec l'importance qu'elles revêtent. Il situe la place des recherches biologiques dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer.

En effet, la maladie d'Alzheimer se caractérise par des **stigmates histopathologiques** dont les plus caractéristiques sont les plaques séniles composées essentiellement de β

amyloïde et la dégénérescence neurofibrillaire composée d'une accumulation de PHF (paired helical filaments), dont le constituant majeur est la protéine tau.

L'élaboration d'un **modèle cellulaire** permettant de reproduire des lésions proches de celles observées dans la maladie d'Alzheimer paraît intéressante pour mieux approcher certains **mécanismes physiopathologiques**. Nous nous sommes ici, intéressés particulièrement à l'hypothèse excitotoxique glutamatergique dans la maladie d'Alzheimer. Cette voie de recherche a été étayée par des **travaux expérimentaux qui ont permis d'établir un lien entre la toxicité glutamatergique et la maladie d'Alzheimer**.

L'application de glutamate sur des cultures primaires de neurones corticaux est capable d'induire la formation de structure fibrillaire proche des PHF (De Boni, 87).

De même, l'application de glutamate sur des neurones corticaux primaires est capable d'augmenter l'immunomarquage de la protéine tau, de façon dose-dépendante (Sindou, 292). Ainsi cette augmentation de l'immunomarquage de la protéine tau peut provenir soit d'une meilleure disponibilité des sites antigéniques, soit d'une augmentation de l'expression génique de tau sous l'influence excitotoxique du glutamate.

Notre travail se propose d'apporter les arguments concernant la deuxième hypothèse et, de moduler le processus pathologique par des agents pharmacologiques sur un modèle cellulaire.

Nous décrivons d'abord dans un premier temps l'aspect clinique de la maladie d'Alzheimer puis les hypothèses étiopathogéniques et physiopathologiques actuelles. Nous présentons dans un deuxième temps le modèle cellulaire utilisé et les résultats obtenus.

II - RAPPEL CLINIQUE

II - A. DEFINITION DES DEMENCES

Pendant longtemps, la démence n'a pas désigné une maladie mentale particulière mais plutôt un stade terminal et chronique d'une aliénation mentale, une défaillance globale du psychisme. PINEL en 1801 englobe la ruine des fonctions intellectuelles mais aussi celle de la perception, de l'affectivité, de la volonté et des facultés mentales.

ESQUIROL (1814-1838) insiste sur la genèse de l'affaiblissement. "L'homme en démence est privé des sens dont il jouissait autrefois, c'est un riche devenu pauvre ; l'idiot a toujours été de l'infortune et la misère". Il introduit également une notion d'évolution liée ou non à une curabilité. Aussi, il distingue :

- **La démence sénile**, considérée comme une conséquence du vieillissement.

- **La démence aiguë**, aujourd'hui désignée sous le terme de confusion mentale. Elle est considérée curable.

- **La démence chronique** qui s'observe dans la période terminale des affections psychotiques, encore appelée démence **vésanique**. Elle est constituée d'un état d'incohérence et de désordre psychique apparaissant à la suite d'une évolution longue de comportement délirant. Ici, la démence paraît désigner un état de marasme psychique, en quelque sorte secondaire à une évolution psychotique. C'est dans ce sens que MOREL (1860) disait que la "démence est une longue agonie du cerveau longtemps surmené par le délire et blessé dans ses oeuvres vives". Plus tard en 1899, KRAEPLIN attribuera le terme de démence précoce à la schizophrénie. En effet, il a décrit chez les schizophrènes hébéphréno-catatoniques, un état déficitaire plus ou moins voisin de la démence avec une

inertie, une incohérence, une rupture de communication avec autrui, un comportement automatique et une désagrégation de la personnalité.

Ces classifications restèrent purement cliniques jusqu'aux travaux de BAYLE. Il décrit les symptômes de la paralysie générale caractérisée cliniquement par une phase de délire évoluant vers la démence et anatomiquement par une méningite chronique compliquée d'encéphalite. Pour BAYLE, la démence est une conséquence évolutive de ce qui sera dénommé plus tard paralysie générale. BAILLARGER en 1865 appuiera les théories de BAYLE en complétant la définition de la démence : il ne s'agit plus d'une seule maladie mentale mais d'un groupe de maladies caractérisées par un affaiblissement intellectuel irréversible. Mais des ambiguïtés surviennent lorsqu'apparaissent certaines démences curables comme la paralysie générale.

A la fin du XIXe, s'impose l'idée de différentes maladies démentielles pourvues de lésions anatomiques individualisées par ALZHEIMER, PICK, BISWANGER. A cette même époque, KRAEPLIN rapporte une observation de patient dément sénile en insistant sur les troubles mnésiques (mémoire d'acquisition surtout), les troubles de l'attention et du jugement. L'existence de troubles de la mémoire d'acquisition représente pour lui le symptôme capital de la démence sénile et lorsque ces troubles mnésiques sont associés à un syndrome dépressif, ils doivent faire craindre une évolution fâcheuse.

Puis KLIPPEL et LHERMITTE en 1905 ont établi la classification des démences en fonction des lésions anatomo-pathologiques observées. Les critères anatomo-pathologiques sont actuellement encore indispensables au diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer.

Deux autres notions ont été rajoutées successivement : d'une part la survenue possible de la maladie d'Alzheimer et de la maladie de Pick avant la sénilité pouvait justifier un regroupement basé sur un critère chronologique, les démences préséniles. D'autre part, la description depuis une dizaine d'années de l'existence de troubles intellectuels au cours

d'une maladie du système nerveux ou au cours d'une maladie générale affectant secondairement le système nerveux a élargi le concept de démence à d'autres affections que la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Pick (Tableau I, Orgogozo, 248).

**Tableau I : ETIOLOGIES DES SYNDROMES DEMENTIELS
(d'après Orgogozo, 1984)**

Démences dégénératives primaires : Maladie d'Alzheimer (DTA), maladie de Pick.
Démences dégénératives "accompagnées" : démence de la maladie de Parkinson, de la maladie de Huntington, de la paralysie supra-nucléaire progressive, d'autres affections abiotrophiques.
Démences vasculaires : démence à infarctus multiples et état lacunaire ; leucoaraiose et maladie de Binswanger ; infarctus des aires associatives ; artérites inflammatoires ; hypodébit cérébral et démences anoxiques. Hématomes multiples par angiopathie amyloïde. Hématome sous-dural chronique.
Troubles cognitifs au cours de la dépression et pseudo-démence dépressive.
Troubles cognitifs au cours d' autres affections psychiatriques (psychose, névrose hystérique).
Hydrocéphalie dite "à pression normale", secondaire ou idiopathique.
Démences tumorales : métastases, glioblastome, méningiome.
Démences médicamenteuses : neuroleptiques, antidépresseurs, anticholinergiques et anti-parkinsonniens, anti-épileptiques, corticoïdes, β -bloquants.
Démences toxiques autres : alcools, métaux lourds, aluminium, brome, oxyde de carbone.
Démences infectieuses : paralysie générale syphilitique, méningites chroniques, maladie de Creutzfeldt-Jacob, séquelles d'encéphalite nécrosante, de méningoencéphalite tuberculeuse ; maladie de Whipple, encéphalite du SIDA, leucoencéphalite multifocale progressive.
Maladies inflammatoires : sclérose en plaques et affections démyélinisantes apparentées ; connectivites, maladie de Horton, sarcoïdoses ; encéphalite limbique paranéoplasique.
Démences carenciales, métaboliques ou endocriniennes : carence en vitamine B1, carences en vitamines B12, folates, vitamine PP, vitamine E ; insuffisance rénale, insuffisance hépatique, insuffisance pancréatique, insuffisance respiratoire ; hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hyper et hypo-parathyroïdie ; hypoglycémie.
Démences traumatiques

Actuellement, le terme de démence fait classiquement référence à une perte des fonctions intellectuelles répondant à deux critères principaux :

- 1) sa relation à une affection organique du cerveau,**
- 2) son évolution lente et inexorable vers l'aggravation progressive et la mort.**

Classiquement, les critères diagnostiques de la démence regroupent les caractéristiques cliniques définies par le CIM 10 (classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement) (57) et le DSM III R (Manuel statistique et diagnostique des troubles mentaux) (108).

- Pour le **CIM 10 (57)**: la démence est un syndrome dû à une maladie cérébrale, habituellement chronique et progressive, caractérisée par l'altération de nombreuses fonctions supérieures. Ce syndrome survient dans la maladie d'Alzheimer, dans les maladies vasculaires cérébrales, et dans d'autres affections qui de manière primaire ou secondaire affectent le cerveau.

- Pour le **DSM III R (108)** et **DSM IV (109)** : on peut parler de démence lorsque des troubles de la mémoire à court et à long terme sont associés à un des signes traduisant :

- . soit une perturbation globale du fonctionnement intellectuel,
- . soit une perturbation d'une des fonctions dites instrumentales (langage, gnosies, praxies et aptitudes visuoconstructives),
- . soit une modification de la personnalité.

La sévérité de la démence est jugée d'après le retentissement socio-professionnel. En outre, le **DSM III R** précise que pour affirmer un diagnostic de démence, il faut l'absence d'une affection psychiatrique et la présence d'un facteur organique spécifique jugé étiologiquement lié à la démence.

L'inconvénient de ces approches est de définir un syndrome par un critère étiologique et évolutif. Pour certains auteurs (Jarvik, 170), il serait préférable de parler de

syndrome démentiel pour qualifier la sémiologie démentielle sans faire appel à aucune notion d'étiologie, ni d'évolutivité. Ainsi, un syndrome démentiel peut s'installer brutalement ou progressivement, peut s'aggraver graduellement ou par plateaux, mais aussi se stabiliser voire même régresser. Or, cette notion de démence curable n'apparaît pas clairement ni dans le DSM III R, ni le CIM 10.

De même, à la description d'un syndrome démentiel peuvent se rattacher différentes étiologies, y compris des affections psychiatriques.

II - B. DEFINITION DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Au sein du concept de démence, il convient de définir la place de la maladie d'Alzheimer et des démences séniles de type Alzheimer (DSTA).

La définition de la maladie d'Alzheimer est anatomo-clinique. Elle est caractérisée à la fois sur le plan **clinique**, par la survenue progressive d'un tableau démentiel et, sur le plan **pathologique**, par une perte neuronale associée aux marqueurs étiologiques de la maladie : les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. Les critères pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, rassemblant les signes cliniques et neuropathologiques, ont été regroupés par le National Institute of Neurological Classification Disorders and Stroke (NINCDS) et l'Alzheimer's Disease and Related Disorder Association (ADRA) (McKhann, 222) (Tableau II). Il faut souligner que la maladie d'Alzheimer n'est que suspectée lors du vivant du malade mais jamais affirmée. La confirmation du diagnostic est faite après examen anatomopathologique du cerveau.

**Tableau II : Critères pour le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer (MA)
d'après le NINCDS-ADRDA work group, Mac Khann et coll. (1994) (222)**

<p>I - Critères du diagnostic clinique de M.A. PROBABLE démence établie à l'examen clinique (MMS ou échelle de Blessed, p.e.) déficit dans au moins 2 domaines des fonctions cognitives aggravation progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives pas d'altération de la conscience début entre 40 et 90 ans, le plus souvent après 65 ans absence de cause systémique ou d'autres affections cérébrales pouvant être rendues responsables des troubles</p>
<p>II - Eléments en faveur du diagnostic de M.A. PROBABLE détérioration progressive de fonctions spécifiques : langage (aphasie), habiletés motrices (apraxie), perception (agnosie) perturbation des activités quotidiennes et du comportement notion familiale de troubles similaires normalité des examens paracliniques : LCR normal, EEG normal ou non spécifique, atrophie cérébrale au CT scan</p>
<p>III - Autres aspects cliniques compatibles avec le diagnostic de M.A. PROBABLE plateaux dans la progression de la maladie association de symptômes de dépression, insomnie, incontinence, hallucinations, accès d'agitation verbale ou comportementale, troubles sexuels, perte de poids autres symptômes neurologiques chez certains patients, en particulier en phase évoluée de la maladie (hypertonie, myoclonies, troubles de la marche) crises comitiales tardives CT scan normal</p>
<p>IV - Aspects rendant improbable le diagnostic de M.A. début soudain signes neurologiques focaux tels que : hémiplégie, déficit sensitif, altération du champ visuel, incoordination, survenant en début d'évolution crises comitiales et troubles de la marche survenant très tôt dans l'évolution de la maladie</p>
<p>V - Diagnostic clinique de M.A. POSSIBLE sur la base d'un syndrome démentiel et en l'absence d'autres troubles neurologiques, psychiatriques ou systémiques suffisant pour causer la démence, lorsque le mode de début, la présentation et l'aspect évolutif sont atypiques en présence d'une autre affection systémique ou neurologique suffisante pour causer la démence, mais considérée comme n'étant <i>pas</i> la cause de la démence lorsqu'un déficit cognitif isolé et sévère s'aggrave progressivement en l'absence d'autre cause identifiable</p>
<p>VI - Critères diagnostiques de M.A. CERTAINE les critères de M.A. probable et la preuve histopathologique obtenue par biopsie ou autopsie</p>

En dépit de l'ancienneté de sa description, la maladie d'Alzheimer reste mal connue sur le plan clinique. Plusieurs raisons peuvent rendre compte de cette difficulté :

1) Nous avons vu que la certitude diagnostique nécessite un examen histologique du cerveau. La biopsie cérébrale, geste agressif, n'a quasiment jamais d'indication. La vérification est donc post-mortem avec une clinique établie de façon rétrospective et qui correspond souvent à des malades vus à un stade avancé.

2) Les études cliniques souffrent de l'incertitude des critères diagnostiques utilisés pour la définition de la démence comme pour celle de la maladie d'Alzheimer.

Même en utilisant les critères du DSM III R (108), du CIM 10 (57) ou bien ceux établis par le NINCDS-ADRA (222), la sémiologie des malades demeure très hétérogène et il n'apparaît pas de façon claire si cette hétérogénéité témoigne du stade évolutif de la maladie, de la variabilité de la distribution des lésions ou de l'existence de sous-groupes cliniques au sein des démences de type Alzheimer. L'une des subdivisions à avoir été proposée concerne l'âge des patients. L'âge arbitrairement fixé à 65 ans, détermine deux groupes :

- avant 65 ans : démence pré-sénile d'Alzheimer ou maladie d'Alzheimer proprement dite.

- après 65 ans : démence sénile encore désignée, démence sénile de type Alzheimer (DSTA).

Deux courants s'opposent : le courant européen et français défend une position dualiste justifiée par un tableau clinique et évolutif différent (Brion, 36): les démences séniles évoluent plus lentement et comportent moins de déficits instrumentaux que les démences pré-séniles (Constantinidis, 65).

Le courant nord-américain soutient une position uniciste affirmant que des manifestations cliniques différentes sont dues à un seul et même processus pathologique puisque les lésions anatomopathologiques sont qualitativement les mêmes.

3) Un nombre croissant de patients viennent consulter avant qu'ils ne répondent à tous les critères de démence : seules des études longitudinales pourront permettre d'établir la validité des critères diagnostiques utilisés dans ces cas et de mieux connaître le profil évolutif de la maladie depuis son début.

4) La multiplication des recherches fondamentales a fait naître un besoin pressant de critères cliniques et de moyens d'évaluation précis du degré de gravité de la maladie. Car, une recherche fondamentale qui ne tiendrait pas compte des formes cliniques de la maladie serait vouée à l'erreur.

II - C. DESCRIPTION CLINIQUE DE LA MALADIE **D'ALZHEIMER**

La **sémiologie** de la maladie d'Alzheimer comporte des troubles mnésiques quasi-constants aux stades initiaux. A ces troubles mnésiques peuvent s'associer des troubles phasiques, praxiques, gnosiques, des troubles intellectuels, des modifications du caractère et des troubles du comportement. Nous insisterons plus particulièrement sur les troubles de la mémoire et les troubles du langage qui apparaissent comme les plus précoces et les plus fréquents dans la maladie d'Alzheimer.

L'examen clinique repose sur l'anamnèse, notamment la notion de progressivité de l'installation des symptômes, l'absence de facteurs évoquant un diagnostic d'une démence autre que la maladie d'Alzheimer. L'examen physique recherche des signes habituellement

absents dans la maladie d'Alzheimer : troubles sensoriels ou moteurs, troubles des réflexes. Certains signes physiques peuvent se rencontrer dans la forme évoluée de la maladie : des signes extrapyramidaux (rigidité, tremblements), des troubles de la marche, des myoclonies et même des crises d'épilepsie (Déroutesné, 92).

Le **bilan paraclinique** vise à éliminer les grandes pathologies capables d'entraîner un syndrome démentiel.

Le scanner et l'électroencéphalogramme sont indispensables pour éliminer une pathologie cérébrale autre que la maladie d'Alzheimer. Le reste du bilan comprend un examen biologique sanguin à la recherche d'un syndrome inflammatoire, infectieux, anémique ou de perturbations viscérales ou endocriniennes (en particulier thyroïdienne). La carence en vitamines B12 ou acide folique est également à rechercher.

La sérologie syphilitique reste le seul examen bactériologique à pratiquer systématiquement les autres examens étant prescrits selon le contexte (sérologie virale ou bactérienne), ainsi que la ponction lombaire.

Le **bilan neuropsychologique** comporte divers instruments diagnostiques et d'évaluation du fonctionnement mental. On peut schématiquement différencier ceux qui évaluent l'état mental et ceux destinés à détecter des altérations cognitives frustrées à l'examen clinique (Habib, 150).

• **Parmi les échelles de l'état mental, on distingue :**

- La **WAIS** (Wechsler Adult Intelligent Scale) fournit par une quantification, un QI verbal et un QI performance, une évaluation de l'état cognitif global.

- Les "**Progressive Matrices**" de **Raven** offrent une possibilité équivalente de quantification du déficit cognitif global sur des tests uniquement non-verbaux.

- le **Mini Mental Test de Folstein** (MMS) très fréquemment utilisé. Son score maximal est de 30. En dessous de 24, on admet un diagnostic de syndrome démentiel. Mais ce test présente deux inconvénients :

. il peut donner des faux positifs en raison de variations des performances normales selon l'âge,

. il peut surestimer le déficit global lorsque la sémiologie aphasique est au premier plan.

- **Le Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)** aborde l'attention, l'initiation et la persévération, la construction, la conceptualisation et la mémoire. Il procure un index de sévérité de la démence.

- "**Le Global Deterioration Scale**" (GDS) définit 7 stades évolutifs de la maladie.

- La **Batterie d'Estimation Cognitive (BEC)** permet l'estimation des performances cognitives et l'estimation des "comportements" par des échelles traduisant l'utilisation réelle que fait le sujet de ses capacités.

- Il existe diverses échelles comme celle de **Blessed** pour une **évaluation comportementale**. Elles estiment les différents handicaps dans la vie quotidienne d'après l'interrogatoire du patient ou celui de son entourage (Habib, 150).

Donc, le principal intérêt de ces échelles est d'apprécier à un moment donné la sévérité de l'affection et de pouvoir être utilisées dans le suivi ultérieur de l'affection, notamment dans des essais thérapeutiques.

Les autres tests mentaux sont une extension de l'examen clinique. Les cliniciens ont recours à ce type d'instruments pour rechercher une altération cognitive suspectée à l'examen clinique. Ces batteries psychométriques comportent des épreuves évaluant **les capacités cognitives globales et spécifiques**. Ces échelles seront présentées en fonction de leur utilité dans la description clinique des symptômes de la maladie d'Alzheimer.

1 - LES TROUBLES DE LA MEMOIRE

a) Circonstances de consultation

Une des plaintes la plus communément rencontrée chez les personnes âgées est la plainte mnésique. La fréquence est de 0,7 % chez les sujets de 55 à 59 ans et de 22,7 % chez les personnes de plus de 85 ans (Cutler, 74). Mais ce motif de consultation peut poser un problème diagnostique.

Ces troubles de la mémoire peuvent s'accompagner, dès la première consultation, d'une atteinte d'une autre fonction supérieure, définissant ainsi un tableau de démence. Mais, il n'est pas rare d'observer des troubles mnésiques en tous points identiques à ceux des malades déments mais demeurant isolés. Ce sont ces malades qui posent le maximum de difficultés tant sur le plan théorique que pratique.

Sur le plan théorique, la difficulté vient du fait que le début réel de la maladie d'Alzheimer est imprécis et que les lésions cérébrales ne provoquent des symptômes qu'à partir d'un certain seuil, seuil qui peut varier selon le niveau antérieur du malade ou les conditions d'examen.

Sur le plan pratique, la distinction entre ces différents troubles est rendue difficile par le fait que l'examen des patient ne recourt qu'à des techniques quantitatives qui ne mesurent qu'une performance et qui ne permettent pas la distinction qualitative des troubles.

b) Lorsque le tableau d'une maladie d'Alzheimer est typique chez un sujet d'environ 50 ans, le trouble de la mémoire est relativement stéréotypé. Le sujet, ou plus souvent son entourage a remarqué qu'il oublie anormalement. Il oublie les noms, surtout les noms propres, parfois certains noms communs, ce qui l'oblige déjà à parler par périphrases.

Il oublie certains faits récents, qui cesseront plus ou moins rapidement d'être considérés comme banals dès lors qu'ils surviennent de plus en plus fréquemment avec le temps. Les capacités de raisonnement sont cependant préservées, du moins suffisamment pour permettre la poursuite d'une activité professionnelle. En même temps, la réaction du patient à ces troubles est variable : tantôt il en souffre, présente une réaction anxieuse, des éléments dépressifs, mais accepte volontiers l'aide de son entourage ; tantôt, dès ce stade, il est partiellement ou complètement agnosique et ses réponses ont un caractère fabulatoire. Ces patients nient leurs troubles et deviennent irritables à toute remarque de leur entourage.

c) Un examen de la mémoire peut être orienté selon 4 secteurs : l'évaluation clinique du trouble mnésique et l'examen de l'effcience mnésique, de la mémoire ancienne, des autres mémoires.

L'objectif de l'examen est de préciser si l'amnésie est isolée ou non, en évaluant les autres capacités cognitives et aussi d'essayer d'analyser la nature des processus défailants : troubles de la mémorisation et d'encodage, défaut de consolidation, défaut du rappel.

L'écueil serait de considérer un patient normal car capable de donner quelques informations sur son passé immédiat ou de considérer un patient victime d'un déficit mnésique quand il se plaint de tout oublier.

Le premier temps d'examen clinique doit être un inventaire complet. Il implique de considérer successivement en s'entretenant avec le patient, et si possible avec ses proches :

- la mémoire dans la vie quotidienne,
- les capacités actuelles de rappel,
- l'orientation temporelle,
- la conscience d'être atteint d'un trouble mnésique,
- les initiatives comportementales : la motivation, la passivité ou bien l'agitation,

- les fabulations qui renvoient à des réponses erronées concernant le passé immédiat. Elles peuvent s'associer à des fausses reconnaissances. Chez certains patients, les troubles de mémoire peuvent être au premier plan du tableau clinique réalisant un tableau appelé presbyophrénie (Berrios, 26). Ce syndrome ressemble à celui du Korsakoff avec fabulations, fausses reconnaissances, humeur expansive, anosognosie.

Donc, la mémoire dans la situation de la vie de tous les jours, ou mémoire écologique, est principalement prise en compte dans l'évaluation clinique. Des épreuves systématisées ont pu être proposées. Ce sont des questionnaires de mémoire qui visent soit une auto-évaluation par le sujet, soit une estimation effectuée par un proche (Van Der Linden, 318). Un questionnaire équivalent a été développé en Angleterre : le Rivermead Behavioural Memory Test (Wilson, 328).

L'examen clinique peut-être complété par la mesure de **l'efficience mnésique** et par **l'exploration des différents types de mémoire**. L'examen des différents types de mémoire est important. Il permet par différentes études psychométriques une approche pathophysiologique des activités mnésiques.

L'efficience mnésique : Elle est définie comme la capacité à apprendre et à rappeler des informations nouvelles. Elle fait appel à plusieurs types d'épreuves standardisées, regroupées en échelles ou batteries.

La plus utilisée est **l'échelle mémoire de Weschler** (324). Elle permet de calculer un quotient-mémoire qui peut-être comparé au quotient intellectuel. Un écart de 20 points entre ces deux quotients définit un trouble de la mémoire. Cette échelle comporte des épreuves de mémoire logique et de mémoire associative.

D'autres épreuves moins utilisées explorent l'efficience mnésique :

• Proche de l'échelle de Weschler : **la batterie d'évaluation cognitive (BEC 96)** (Signoret, 290). Cette batterie vise principalement les états déficitaires au cours du vieillissement.

• **La batterie d'efficience mnésique 144 (290)** a une grande sensibilité du fait de la variété des situations explorées. Elle possède en outre l'avantage de comparer la mémoire visuelle et la mémoire verbale, et de quantifier l'oubli.

• Les différentes épreuves proposées par REY, l'apprentissage d'une liste de mot, les épreuves de reconnaissances (visages, mots) avec choix forcé sont peu usitées en France (Signoret, 290).

Ces épreuves sont nombreuses. Leur choix dépend du type de patient et de l'expérience de l'examineur.

La mémoire à court terme est évaluée par l'empan chiffrée (restitution immédiate d'une série de chiffres donnée) et par le paradigme de Brown Petterson (restitution d'une liste de 3 mots après une activité interférente). Cette mémoire est aussi appelée mémoire de travail car elle permet d'utiliser pendant une brève période de temps, les informations qui y sont contenues pour réaliser certaines tâches. La sensibilité aux tâches interférentes c'est-à-dire au paradigme de Brown Petterson traduit une perturbation de cette mémoire de travail (Kahn, 172). Mémoire de travail et attention-concentration recouvrent peut-être une même capacité, souvent altérée au cours de la maladie d'Alzheimer.

BADDELEY (14) propose un modèle de la mémoire de travail. Elle serait constituée d'un ensemble de sous-systèmes qui assurent l'encodage des informations selon diverses modalités sensorielles, coordonnées par un système central exécutif. Son étude met en évidence que les modules de traitement sont respectés dans la maladie d'Alzheimer mais que la diminution du fonctionnement du système central exécutif serait parallèle à la sévérité de la démence.

La mémoire secondaire ou à long terme : on distingue la mémoire implicite ou procédurale et la mémoire explicite.

- **La mémoire implicite ou procédurale** : Elle n'est pas directement verbalisable. Elle rend compte de l'apprentissage sans que le patient en ait conscience. On l'explore par des tâches de complétion ou par des habiletés perceptivo-motrices. Dans la maladie d'Alzheimer, elle serait perturbée d'après certaines études (Joachim, 171 ; Kpnopmann, 182).

- **La mémoire explicite** concerne la mémoire **sémantique** et la mémoire **épisodique**.

- Les troubles de la mémoire **épisodique** concernent le passé personnel du patient. Les événements du vécu du sujet sont codés dans le temps et l'espace. La mémoire des faits anciens, contrairement aux affirmations fréquentes des familles et des patients, n'est pas respectée (Déroutesné, 94).

- Les troubles de la mémoire **sémantique** se traduisent par la perte du sens des mots, par un trouble de la reconnaissance des objets, par des difficultés à classer les mots et les objets selon des catégories. **Elle est très perturbée dans la maladie d'Alzheimer du fait de la diminution des capacités de traitement des informations sémantiques et visuelles** (Déroutesné, 94).

Ainsi, l'étude neuropsychologique montre que les troubles de la mémoire observés au cours de la maladie d'Alzheimer sont complexes et relèvent de mécanismes différents (Morris, 231). Le point essentiel est que les troubles de la mémoire de la maladie d'Alzheimer ont un **caractère organique** qui, dans la plupart des cas, les différencie nettement, sur le plan **quantitatif** et **qualitatif** de ceux des sujets normaux ou présentant des perturbations psycho-affectives.

- **Sur le plan quantitatif**, les sujets atteints de troubles de la mémoire organique ont des performances inférieures de plus de 2 écart-types à celles des sujets de même âge et de même niveau culturel.

- **Sur le plan qualitatif**, on distingue plusieurs caractéristiques propres à la maladie d'Alzheimer :

- le rappel indicé est inefficace chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer comparé aux sujets normaux ou déprimés dont les performances s'améliorent (Grober, 147). Ceci ne fait que confirmer la sensibilité des patients déments au paradigme de Brown-Petterson.

- certains test psychométriques comme le profil de rendement de Rey ou le test de rétention visuelle de Benton peuvent mettre en évidence des anomalies qualitatives en faveur d'une organicité cérébrale. On peut penser à une perturbation des mécanismes d'encodage, à une perturbation d'une structuration des données perceptives et une diminution des capacités à intégrer le stimulus dans l'information contextuelle (Martin, 208). Donc, dans la maladie d'Alzheimer, il y aurait aussi des troubles de l'acquisition.

La complexité des troubles cliniques paraît relever d'une **hétérogénéité** des **mécanismes** en cause : certains sont en rapport avec l'atteinte des structures cérébrales particulièrement impliquées dans les activités mnésiques comme l'hippocampe ou le noyau basal de Meynert, d'autres relèvent du retentissement sur la mémoire de perturbations d'autres fonctions supérieures comme l'attention, la perception ou le langage.

D'autres enfin témoignent d'une diminution des capacités globales de traitement de l'information en rapport probablement avec la diffusion relative des lésions (Morris, 231).

d) D'autres troubles de la mémoire sont à différencier des troubles mnésiques d'une maladie d'Alzheimer débutante :

- le déficit mnésique lié à l'âge,
- les troubles de la mémoire organique isolés,
- les troubles cognitifs de la dépression.

Le déficit mnésique lié à l'âge : L'existence d'un affaiblissement intellectuel est mnésique progressif et inévitable avec l'âge (déficit mnésique associée à l'âge ou Age associated Memory Impairment : AAMI). CROOK et al. (71) ont voulu démontrer

objectivement une baisse des performances mnésiques liées à l'âge par des épreuves psychométriques, la plainte mnésique étant considérée comme la traduction subjective de cette baisse de performances. La baisse des performances est elle-même expliquée par les modifications neurobiologiques du cerveau associées au vieillissement. Mais ce concept, qui se veut précis, a soulevé plusieurs critiques :

- Il n'existe pas de limite inférieure de la baisse du score de l'efficacité mnésique qui pourrait éliminer un sujet du cadre de l'AAMI. Le sujet n'est exclu que lorsqu'il a obtenu une note de 9 au vocabulaire de la WAIS est un score inférieur à 24 au Mini Mental Test de Folstein.

- Aucune spécificité n'est accordée aux troubles mnésiques organiques isolés.

- Leur conception admet implicitement un continuum entre le vieillissement physiologique du cerveau et la maladie d'Alzheimer en soulignant l'identité des lésions, or c'est une position très discutée aujourd'hui (Déroutesné, 95).

Un autre concept souvent discuté est celui de **l'oubli bénin de l'âge** (benign senescent forgetfulness).

L'oubli bénin, qui peut apparaître dès la cinquantaine, est un fait clinique plus que psychométrique : il s'agit essentiellement d'une plainte mnésique, souvent présentée de manière insistante voire dramatique, mais le retentissement objectif sur la vie quotidienne est discret ou absent.

KRÂL (183) oppose "l'oubli bénin" à "l'oubli malin" correspondant à un début de démence de type Alzheimer. Les deux se distinguent par l'intensité de la plainte (importante pour le premier, minime pour le second) et par le retentissement objectif (minime pour le premier, important et sous-estimé pour le second). Fait caractéristique, même pour les oublis importants, les performances se normalisent dans l'oubli bénin quand on fournit un indice. Ceci témoignerait d'un trouble du rappel plutôt qu'un trouble de l'acquisition ou du stockage. Par ailleurs, d'une part dans l'oubli bénin, le reste du bilan neuropsychologique montre des fonctions intellectuelles normales. Il s'agit d'un trouble

durable, peu évolutif. D'autre part, dans un certain nombre de cas, l'oubli bénin s'intègre dans un cadre anxiodépressif, recoupant le domaine des troubles cognitifs associés à la dépression. Il réagit favorablement à une thérapeutique spécifique (Habib, 150).

Les troubles mnésiques organiques isolés :

Certains troubles mnésiques organiques isolés peuvent avoir des caractéristiques analogues aux troubles mnésiques de la maladie d'Alzheimer : atteinte de la mémoire explicite et biographique, conservation d'une vitesse normale de l'oubli et conservation de la mémoire implicite. Ils seraient en rapport avec une atteinte hippocampique et septale (Déroutesné, 95). Mais sont-ils une forme de début monosymptomatique de la maladie d'Alzheimer ? Il n'est pas exclu que ces troubles puissent être des entités différentes, en particulier sur le plan évolutif, d'où l'intérêt d'études cliniques longitudinales pour déterminer les tableaux cliniques d'une forme débutante de la maladie d'Alzheimer.

Les troubles cognitifs de la dépression seront repris dans un chapitre à part : démence et dépression.

Ces troubles mnésiques peuvent se différencier en théorie par certains caractères propres (Habib, 150) : un ralentissement de la pensée et des réponses aux questions, celles-ci semblant demander au sujet un effort intense et un temps prolongé de réflexion. Ce trouble mnésique porte sur l'évocation plus que sur l'acquisition, le rappel étant favorisé par l'apport d'indices et la mémoire automatique étant préversée. Mais le diagnostic devient encore plus délicat quand le sujet porteur d'une démence de type Alzheimer est authentiquement déprimé.

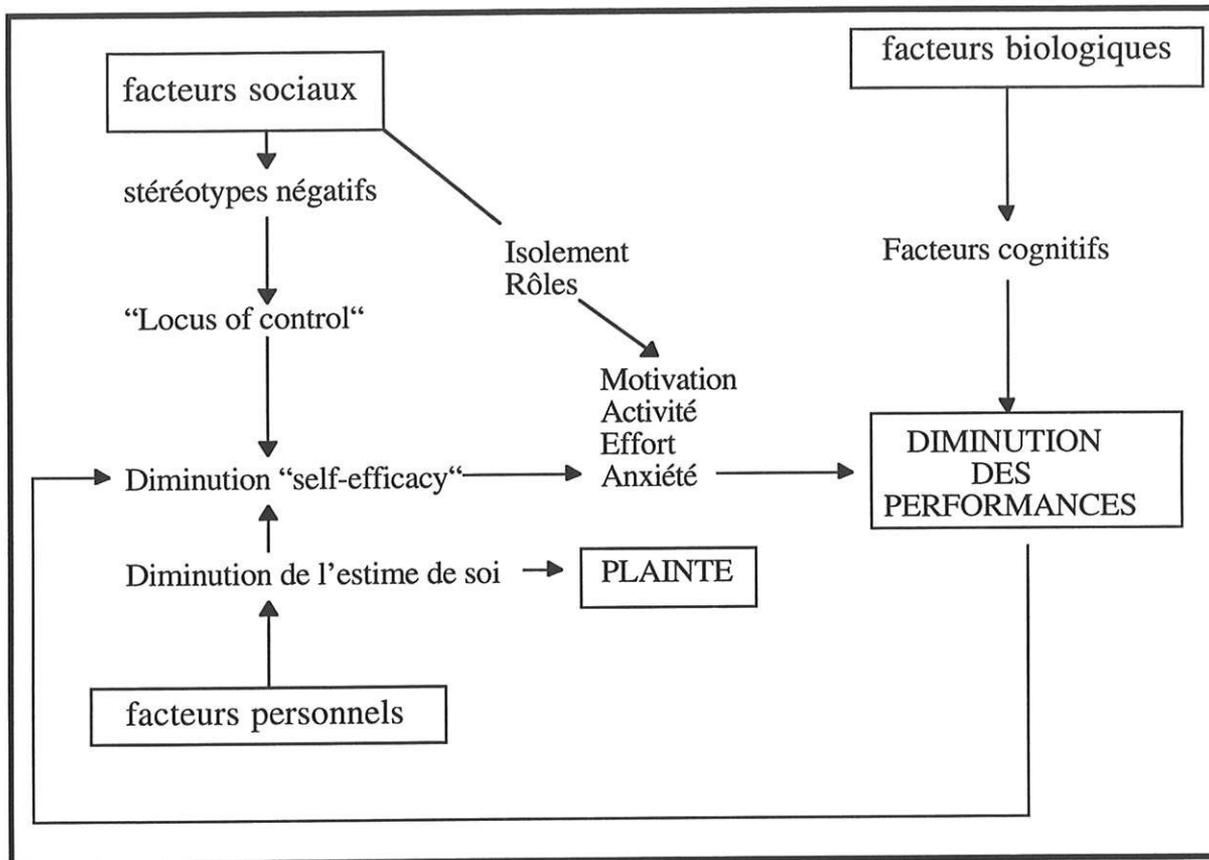
e) Il faut rappeler que l'examen de la mémoire par des tests mentaux ou psychométrique mesure une performance et non une compétence. Or la baisse de performance peut être due à une diminution des compétences mais, plus souvent, elle est liée à de nombreux facteurs qui retentissent sur la performance comme d'une part le

choix du test utilisé et l'expérience de l'examineur et d'autre part, l'état affectif, le stress, la personnalité, le niveau de santé général des sujets et des facteurs psychosociaux.

L'existence d'un lien entre la plainte mnésique et la symptomatologie dépressive a été retrouvée aussi bien chez les déprimés que chez les sujets présentant une affection organique cérébrale (Kpnopmann, 182). La plainte mnésique ne paraît pas directement liée à l'existence de facteurs de **stress** (Broadbent, 40). La présence d'une affection entraînant une **incapacité fonctionnelle** (l'audition, la vue) serait corrélée à la plainte mnésique selon l'étude de CUTLER et GRAMS (74). **Les facteurs psychosociaux ont un rôle important.** La modification des rôles, les changements de motivation, les blessures narcissiques infligées par les modifications de l'identité corporelle, la crainte de la sénilité et l'angoisse de mort, l'influence de stéréotypes culturels négatifs concernant le vieillissement et son retentissement sur la mémoire, la restriction du soutien social créent un environnement psychosocial très défavorable pour les performances cognitives.

DEROUESNE (95) estime que les facteurs psychosociaux retentissent sur l'estime de soi et sur la sensation d'avoir perdu le contrôle de sa mémoire. Ainsi, le patient a une auto-évaluation négative de ces capacités mnésiques qui se répercute sur une diminution des performances. Et peut-être que cet ensemble de facteurs agirait sur un déficit neurobiologique et l'aggraverait. Pour compléter ce cycle infernal, cette diminution des performances pourrait aggraver l'angoisse et la perte de l'estime de soi (Tableau III, Déroutesné, 95).

La mémoire est donc un phénomène complexe soumis à des facteurs cognitifs, non cognitifs, et des facteurs plus directement associés au processus du vieillissement. On peut donc considérer que les **troubles de la mémoire sont des symptômes d'origine multifactorielle.**

Tableau III : Les déterminants de la plainte des performances mnésiques**DEROUESNE, 1991 (95)**

2 - LES TROUBLES PHASIQUES

Les troubles phasiques sont considérés comme très fréquents après les troubles mnésiques. Ils seraient observés dans 40 % des cas de démence légère et dans 100 % des cas de démence sévère (Withworth, 331).

L'examen linguistique essaie d'étudier tous les aspects du fonctionnement du langage chez le sujet : oral et graphique, émis et reçu, spontané et dans des conditions standardisées. Il vise non seulement à décrire de façon objective et comparable les

productions langagières du patient mais aussi à explorer les mécanismes qui rendent ces productions possibles (Lanteri-Laura, 1987).

Ainsi, on peut étudier :

- le débit verbal avec soit une aphasie réduite où le débit verbal est diminué, soit une aphasie fluente où le débit verbal est normal ou augmenté,
- l'importance du manque de mot,
- l'existence et l'importance des transformations aphasiques : syndrome de désintégration phonémique, jargon phonémique, sémantique, mixte ou indifférencié,
- l'état des 4 transpositions : la répétition ou transposition audiphonatoire, la lecture à haute voix ou transposition visuophonatoire, la copie ou transposition visuographique, la dictée ou transposition audigraphique,
- l'existence d'un apragmatisme ou d'une dysyntaxie,
- le niveau d'élaboration psycholinguistique par les épreuves de langage élaborées, telles que la définition des mots, la construction de phrases,
- la compréhension dans tous ses aspects, abstrait et concret, avec les références du vécu du patient, la compréhension des mots et de la syntaxe,
- le langage écrit sera comparé au langage oral à la recherche d'une éventuelle dissociation (Lanteri-Laura, 1987).

D'après certains auteurs, l'interprétation des troubles du langage dans la démence de type Alzheimer suscite trois hypothèses :

- Le désordre linguistique résulterait d'une dégénérescence des zones classiques du langage de l'hémisphère gauche (Cummings, 1972, 1973).
- La perturbation du langage serait le produit d'altérations multifocales touchant massivement les systèmes dont l'organisation fonctionnelle est diffuse, comme par exemple le traitement sémantique. En revanche, les processus phonologiques ou syntaxiques, qui sont touchés habituellement dans les aphasies par lésions focales, se trouveraient mieux préservés dans les démences de type Alzheimer (Schwartz, 1985).

- Dans la troisième hypothèse, le trouble du langage dans la maladie d'Alzheimer représente une exagération des changements linguistiques observés chez l'adulte normal (Opler, 244). Cette interprétation s'appuie sur l'observation d'une dégradation de l'évocation lexicale que ce soit en dénomination ou en fluidité verbale, lors du vieillissement normal ou au cours des démences organiques. Car outre, la similarité des caractéristiques linguistiques entre vieillissement normal et pathologique, nous avons vu que de nombreuses études font état de l'altération avec l'âge de paramètres non-linguistiques tels que la mémoire, l'attention et la vitesse de traitement de l'information. Ainsi, il est difficile de différencier les réels changements de nature psycholinguistique de ceux liés à des facteurs non-spécifiques comme le ralentissement ou encore des atteintes d'autres fonctions cognitives. C'est pourquoi, de nombreuses études essaient de déterminer des différences quantitatives ou qualitatives entre le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer. Les distinctions qualitatives sont cependant plus difficiles à démontrer que les différences quantitatives (Sandson, 275).

Le tableau clinique des troubles phasiques au cours de la maladie d'Alzheimer décrit dans la littérature est le suivant :

Le premier symptôme noté est un manque du mot, parfois attribué à un trouble de mémoire. Au cours de l'entretien, le manque du mot est remplacé par des circoncolutions ou un autre mot appartenant à la même catégorie (paraphasie sémantique). Ce signe existe dans le langage spontané ou peut apparaître lors d'épreuve de contraintes comme la dénomination d'objets. Lors de l'évolution des troubles phasiques apparaît une aphasie trans-corticale sensorielle puis une aphasie de Wernicke ou une aphasie globale (Kertesz, 174). Au stade terminal, l'expression orale est dominée par l'écholalie (répétition passive des mots de l'examineur), la palilalie (répétition progressivement plus rapide d'une syllabe d'un mot) et les logoclonies (répétition scandée, dystonique d'une syllabe) avant le stade de mutisme terminal (Cummings, 72).

En fait, les études neuropsychologiques montrent une hétérogénéité des formes cliniques débutantes et évolutives, ainsi qu'une complexité des mécanismes responsables des troubles phasiques.

Lors du **langage oral**, les troubles initiaux concernent le manque du mot. Or, plusieurs mécanismes peuvent provoquer ce symptôme : une difficulté de restitution, un trouble à l'accès de l'information sémantique, ou une difficulté du traitement des informations visuo-perspectives.

L'atteinte la plus fréquemment observée est une diminution des capacités de restitution mais aussi une difficulté d'accès à l'information sémantique comme en témoigne la diminution de la performance dans les épreuves de dénomination et de fluence verbale (Huff, 164, 165). Ainsi pour CHERTKOW (53), les tests de fluidité verbale peuvent permettre une détection de la maladie d'Alzheimer. Son étude a montré que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer souffrent d'un déficit lorsque la consigne consiste à nommer dans un temps limité le plus grand nombre de mots appartenant à une catégorie sémantique ou lorsqu'elle consiste à évoquer des mots commençant par une lettre donnée. Cette notion est confirmée par DARTIGUES et al (78). Ces auteurs proposent même que la baisse de la performance au test de fluidité verbale pourrait donner une valeur pronostique au risque de développer une démence.

Par contre, pour certains auteurs, la présence des troubles de dénomination dans les démences débutantes est controversée (Flicker, 125 ; Bayles, 21). Ces troubles de dénomination apparaîtraient dans des formes modérées ou sévères.

Le manque de mot lié à un défaut de traitement perceptif n'apparaîtrait que dans les formes modérées et sévères, et serait parallèle à la sévérité de la démence (Suttelworth, 305). Pourtant, KREMIN (184) a montré que certains patients atteints de maladie d'Alzheimer conservent la faculté de pouvoir dénommer malgré un déficit majeur dans les tâches de compréhension du mot isolé. Il semble donc que des possibilités de dénomination

d'images et de visages puissent être préservées malgré une perturbation sémantique. Ceci pourrait remettre en question les modèles cognitifs supposant un accès sémantique obligatoire et nécessaire de toute dénomination et suggère l'existence d'un accès lexical direct sur un mode automatique.

La compréhension des mots est relativement respectée au début de l'affection, comme en témoignent les épreuves de vocabulaire et un score à l'épreuve des similitudes qui peut être relativement conservé (Krémin, 184).

Le **langage écrit** est plus précocément altéré que le langage oral. Deux types d'agraphies peuvent être observées : l'agraphie apraxique et l'agraphie linguistique.

- l'agraphie linguistique est liée à une atteinte du système lexical. Il existe une conservation de l'épellation des mots réguliers et des non-mots alors qu'il existe une altération de la production de mots irréguliers (Rapesak, 260).

- l'agraphie apraxique présente une perturbation du graphisme marquée par des troubles de l'agencement et de la réalisation des graphèmes en rapport avec des anomalies visuo-spatiales, visuo-constructives ou praxiques (Berendt, 24).

La lecture à haute voix paraît préservée dans les stades initiaux de l'affection mais il existe une diminution de la compréhension parallèle à la sévérité de la démence (Cummings, 73).

Dans les stades de début, l'accord se fait sur l'absence de troubles de l'articulation, c'est-à-dire d'une aphasie de Broca. Or, G. ASSAL (10) a décrit à propos d'un cas, l'apparition de troubles de l'articulation associée à un apragmatisme comme manifestations initiales d'un tableau de démence présénile.

L'ensemble de ces données soulignent encore l'hétérogénéité des tableaux cliniques dans le cadres des altérations phasiques au cours de la maladie d'Alzheimer.

Par ailleurs, l'apparition de troubles phasiques isolés a fait naître le terme de "démence focale" qui évolue ensuite vers une détérioration plus diffuse correspondant à l'entrée dans un tableau de syndrome démentiel.

MESULAM (224) a décrit 30 cas d'aphasies quasi-pures, les tableaux aphasiques étant variables et certains évoluant après quelques années vers un syndrome démentiel. Ainsi, certains troubles pourraient être le témoignage de la prédominance d'un processus identique à celui des démences de type Alzheimer dans les régions qui sous-tendent le langage mais, parmi ces cas, les vérifications anatomiques sont très rares de sorte que la nature provoquant ces formes demeure inconnue (Mesulam, 224).

3 - LES TROUBLES PRAXIQUES



Le problème des praxies gestuelles sont traditionnellement peu documentées en clinique, dans les débuts de la maladie, elles font cependant partie du tableau clinique des patients atteints de démence type Alzheimer : le syndrome aphaso-apraxo-agnosique. Ainsi la présence de troubles praxiques dans les formes débutantes a été controversée dans certaines études (Della-Sala, 91) mais retrouvée dans d'autres études (Rapesak, 261).

DE AJURIAGUERRA et al. (86) ont suggéré que les praxies se détérioraient selon la séquence suivante : d'abord un trouble de la **praxie de construction**, notamment l'incapacité de reproduire la perspective, puis atteinte de la **praxie idéomotrice** évaluée par la production de gestes intransitifs et des mêmes d'action et enfin, atteinte de la **praxie idéatoire** évaluée par la production des actions avec des objets réels. Sur le plan clinique, les perturbations praxiques ne deviennent apparentes que lorsqu'elles ont un

retentissement sur l'autonomie des patients : impossibilité à se servir d'objets usuels, l'existence d'une apraxie idéatoire, ou apraxie de l'habillage. Certains auteurs ont suggéré l'existence de signes précoces inaperçus dans un contexte quotidien et familial mais qui s'observent dans des situations décontextualisées (Signoret, 291).

C'est dans ce sens que des études actuelles sont élaborées : déterminer "le" trouble praxique précoce et étudier la chronologie d'apparition des troubles praxiques différente de celle décrite par DE AJURIAGERRA.

Ainsi, pour certains auteurs, l'apraxie réflexive c'est-à-dire l'impossibilité de reproduire correctement sur imitation des gestes bimanuels sans signification est le signe neurologique le plus précoce observé dans la maladie d'Alzheimer (Bakchine, 16). Sa présence et son intensité seraient corrélées avec la sévérité de la démence et non avec la présence d'autres troubles praxiques (Bakchine, 16). Pour SKA et al. (295), l'apraxie réflexive est aussi un signe très sensible pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer.

L'apraxie idéomotrice est appréciée différemment selon les auteurs. L'étude de DELLA SALA et al. (91) montre que l'apraxie idéomotrice n'est présente que dans un tiers des démences débutantes et est couplée à des troubles phasiques.

Pour certains auteurs, l'apraxie visuomotrice est également un signe précoce du syndrome démentiel au cours de la maladie d'Alzheimer (Flicker, 126). Ce trouble praxique peut être isolé avant d'évoluer dans un contexte de détérioration globale (Beker, 23).

Par ailleurs, l'existence de patients souffrant de troubles praxiques, évoluant lentement et progressivement sans véritable syndrome démentiel associé, a été décrite (Dick, 99 ; Léger, 193). Ceci évoque **l'hypothèse d'une maladie d'Alzheimer focalisée**, analogue à l'aphasie progressive décrite par MESULAM (224).

Cette hétérogénéité clinique pose encore le problème non résolu de l'unicité ou la multiplicité de l'affection.

4 - LES TROUBLES GNOSIQUES

Les troubles gnosiques sont répartis schématiquement en deux catégories :

- les gnosies concernant les différentes modalités sensorielles,
- l'anosognosie c'est-à-dire la non conscience de ses troubles.

Les données de la littérature concernant les **gnosies des différentes modalités sensorielles** au cours de la maladie d'Alzheimer sont succinctes.

- **les gnosies visuelles** : elles seraient les plus fréquentes et présentent 30 % des cas de démence type Alzheimer (Browers, 41). L'examen peut mettre en évidence une difficulté à reconnaître les visages familiers, les objets et des difficultés à structurer l'espace extracorporel. Par contre, la reconnaissance des couleurs est longtemps respectée, ainsi que la structuration de l'espace personnel (Browers, 41). Un tableau d'agnosie visuelle lentement progressive associée à une apraxie a été décrit, remettant encore en cause l'unicité d'une forme clinique de la maladie d'Alzheimer (De Renzi, 88).

- **l'agnosie auditive** serait absente chez des patients atteints de démence type Alzheimer (De Ajuriaguerra, 85).

- **l'asomatognosie** serait également absente à l'exception de la reconnaissance des doigts (De Ajuriaguerra, 85). D'après CHANDRA et al. (49), la présence des troubles somatognosiques serait corrélée à la présence d'une apraxie idéomotrice.

Par contre, les données de la littérature concernant **l'anosognosie** sont beaucoup plus abondantes. En fait, l'existence et l'importance de l'anosognosie au cours de la maladie d'Alzheimer est sujette à controverses. De même, les mécanismes qui la sous-tendent sont largement débattus et conceptualisés différemment selon :

1) une hypothèse neurologique qui s'appuie sur l'existence de déficit lésionnel dans des régions corticales précises,

2) une hypothèse psychologique qui recherche un lien entre les fonctions cognitives touchées et l'anosognosie.

Pour étayer la théorie organiciste, certains auteurs suggèrent de rattacher l'anosognosie à une lésion frontale. Une étude récente montre que le degré de l'anosognosie n'est pas corrélé au degré du déficit cognitif mais corrélé à une atteinte frontale définie par le score du test WCST (Wisconsin Card Sorting Test) (Michon, 226). C'est dans cette perspective que certains auteurs proposent de donner une place privilégiée aux lésions frontales dans le concept de la démence (Tatossian, 311). La démence ne serait pas la perte des fonctions instrumentales mais la destruction de l'être, dans la mesure où ces personnes deviennent privées de la possibilité de décider librement d'elle-même, de prendre position par rapport à elle-même et au monde environnant. En fait, ce que PINEL formulait déjà en 1800 à propos de la démence : "la perte du sentiment intérieur de son existence".

Pour étayer la deuxième hypothèse, les différentes études cliniques recherchent :

1) s'il existe un lien entre les fonctions cognitives touchées et l'anosognosie les concernant,

2) s'il existe un lien entre anosognosie et dépression, et anxiété,

3) si l'anosognosie est dépendante du degré de la démence.

La méconnaissance des troubles, soit mnésiques soit des autres fonctions cognitives, est habituellement estimée par le score qui objective la différence entre l'estimation du déficit par les patients et celle effectuée par les proches.

Les résultats concernant le lien entre le degré de la démence et l'anosognosie sont contradictoires. Pour REISBERG (264), SCHACHTER (281), l'anosognosie est le fait d'une démence sévère. FEHER (120) a montré des résultats opposés : il n'y aurait pas de relation entre le degré de sévérité de la démence et la fréquence ainsi que l'importance de l'anosognosie.

Beaucoup d'études ont centré leur intérêt sur l'existence d'un lien entre un trouble cognitif et l'anosognosie de ce trouble, et sur l'existence d'un lien entre l'anosognosie et la sphère affective du sujet. Pour FEHER et al. (120), l'**anosognosie** est souvent rapportée comme **un des premiers signes** de la maladie. Leurs travaux concluent à une méconnaissance ou à une sous-estimation des troubles mnésiques et intellectuels chez les sujets atteints d'une maladie d'Alzheimer, en période initiale. Résultats controversés par NEARY et al. (239) : des sujets souffrant d'une maladie d'Alzheimer débutante confrontés à des tâches complexes ont manifesté des signes d'anxiété, évoquant une prise de conscience de leur difficulté.

D'autres études ont recherché le retentissement de l'anosognosie sur l'humeur du malade. Les résultats sont encore opposés : pour certains auteurs, l'anosognosie et la dépression peuvent coexister sans qu'il soit possible d'établir un lien de l'une à l'autre (Starkstein, 310). Pour FEHER (120), la conscience des troubles n'est pas corrélée à la dépression mais l'anosognosie ne protège pas non plus de la dépression. Enfin, pour GAINOTTI (129), la conscience préservée du trouble est un facteur de risque pour la dépression. DEROUESNE et al. (97) ont suggéré que l'anosognosie était un facteur de mauvais pronostic pour l'adaptation à la vie quotidienne et donc était de mauvais pronostic pour l'évolution de la maladie.

La diversité des résultats obtenus lors des différentes études montre qu'il existe bien ici aussi des profils évolutifs différents chez les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer.

5 - LES TROUBLES INTELLECTUELS

Les critères de démences définis par le DSM III R (108) ou le CIM 10 (57), mettent au premier plan les troubles mnésiques associés aux troubles des fonctions supérieures dites instrumentales et l'altération du jugement, de la pensée abstraite, ne sont pas indispensables au diagnostic.

Ainsi, peu d'études cliniques ont été consacrées aux troubles intellectuels et à leur évolution dans la maladie d'Alzheimer. En outre, ces fonctions intellectuelles ne sont reconnues altérées que lorsque leur degré d'atteinte est suffisamment significatif pour retentir sur la vie quotidienne.

L'évaluation du jugement se fait uniquement sur l'appréciation de l'adéquation du comportement du malade à la situation, ce qui laisse une grande part de subjectivité.

De même, l'appréciation de la pensée abstraite se fait sur sa capacité à trouver des relations logiques (épreuve de similitude ou différence entre deux objets). Or, un patient dément peut longtemps garder des conduites automatiques qui paraissent adaptées. Ce n'est que la production d'erreur dans des tâches complexes ou leur abandon qui peuvent inquiéter l'entourage. Au pire, cette inquiétude ne se manifestant que pour une aggravation prononcée, c'est-à-dire quand le patient ne peut plus résoudre des problèmes quotidiens.

Pourtant, malgré le peu d'études cliniques consacrées à ces troubles intellectuels, des tests psychométriques permettent de quantifier ces troubles. Les plus utilisés sont les Progressive Matrice de RAVEN (263) où le sujet doit comprendre une relation logique qui définit une série, et la WAIS (323). La WAIS permet de définir un coefficient de détérioration par des items sensibles à l'âge et aux affections organiques. Ainsi, les notes obtenues à certains items peuvent être effondrées malgré un score global correct.

6 - LES TROUBLES DU COMPORTEMENT

Ces troubles non cognitifs peuvent prendre deux formes (Clément, 59 ; Monfort, 228) :

- soit celle d'une excitation avec agressivité et désinhibition, hallucinations et idées délirantes,

- soit, au contraire, celle d'une prostration avec indifférence affective et perte de la motivation à agir.

D'installation progressive, ces troubles sont fréquemment rapportés à l'aggravation des troubles intellectuels.

Mais ces troubles du comportement peuvent être rapportés à un trouble affectif. L'anxiété ainsi que la dépression peuvent s'exprimer par des troubles du comportement (Goudemand, 141). Des tests psychométriques adaptés peuvent étayer un diagnostic de trouble affectif associé à un début de détérioration des fonctions cognitives.

Par contre, dans une forme évoluée, il est très malaisé d'attribuer telle conduite ou tel comportement à un fléchissement de l'humeur ou à une recrudescence de l'anxiété plutôt qu'à une aggravation du déficit cognitif.

Ainsi, la nature des troubles du comportement est complexe : soit ils peuvent être la conséquence directe des troubles cognitifs, soit témoigner de la réaction du malade à ses difficultés, soit résulter de l'atteinte par le processus pathologique de régions cérébrales sous-tendant l'activité émotionnelle (Goudemand, 141).

7 - LA FORME EVOLUEE TYPIQUE

Après un certain délai d'évolution, pouvant aller de quelques mois à quelques années, le tableau réalise un syndrome démentiel complet associant troubles cognitifs et troubles comportementaux non cognitifs.

La mémoire est touchée de façon sévère et globale. La désorientation temporo-spatiale est manifeste. Le patient est incapable de se repérer dans des lieux nouveaux ou familiers. Les événements récents sont oubliés tout comme les épisodes importants de sa vie personnelle ainsi que son bagage culturel.

L'efficacité intellectuelle est altérée : le patient échoue aux tests psychométriques les plus simples (comme le test des similitudes de la WAIS). Mais en outre, les capacités attentionnelles du sujet sont souvent effondrées, il peut être difficilement canalisé sur une tâche précise.

A ce stade, les perturbations des fonctions instrumentales font parler du **syndrome aphaso-apraxo-agnosique**.

Le manque de mot est massif. Les épreuves de dénomination donnent lieu à des périphrases et d'irréversibles digressions. La compréhension des mots est déficiente et les ordres les plus simples ne sont pas compris. La répétition est conservée. A ce stade, le patient est fréquemment anosognosique. L'ensemble des troubles du langage réalise un tableau "d'aphasie trans-corticale sensorielle" fréquent dans les démences type Alzheimer. Une apraxie idéomotrice évolue parallèlement au trouble phasique. Des troubles de l'écriture se manifestent par des paragraphies ou des persévérations de lettres ou de syllabes. La copie de figure géométrique met en évidence des troubles visuo-spatiaux. La dénomination d'image décèle des gnosies visuelles, voire une prosopagnosie. A ce stade, existe une praxie idéatoire se traduisant par une difficulté d'utilisation d'objets, souvent associée à une apraxie de l'habillement.

Parallèlement, évoluent des troubles non cognitifs. Le comportement émotionnel de l'individu est profondément modifié. L'apathie, l'inertie s'accroissent progressivement mais

des troubles comportementaux divers peuvent se manifester : accès d'irritabilité, comportements compulsifs, troubles d'allure psychotique. La présence de troubles sphinctériens à ce stade est quasi-constante, à type d'incontinence.

L'évolution est fatale 7 à 10 ans après les premiers symptômes (Ey, 117).

8 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL D'UNE DEMENCE DE TYPE ALZHEIMER

On admet que les DSTA représentent la moitié des diagnostics de syndromes démentiels. Elles constituent de loin la cause la plus fréquente (Mas, 211).

Nous avons vu que la discussion diagnostique suppose l'élimination par l'examen clinique et les examens complémentaires de toutes les autres causes de démence (Tableau I, Orgogozo, 1984) (248).

Il existe cependant deux autres causes fréquentes de syndrome démentiel difficiles à différencier d'une DSTA sur le plan clinique pratique :

1) **les pseudodémences dépressives** : une dépression grave peut mimer par l'intensité de ses troubles, un état démentiel. Elles seront traitées à part dans un chapitre : démence et dépression.

2) **les démences vasculaires ou artériopathiques** : Le groupe de démence vasculaire rassemble les cas où la détérioration intellectuelle apparaît exclusivement consécutive à des lésions nécrotiques de l'encéphale, d'origine vasculaire. L'estimation de la fréquence de cette maladie varie entre 10 et 20 % (Brion, 39).

Sont regroupées sous ce terme : les démences dues à des **infarctus multiples**, les démences secondaires à des **lacunes** et les détériorations des **leucoencéphalopathies sous-corticales chroniques (ou maladie de Biswanger)**.

Le diagnostic de démence vasculaire par infarctus multiples, concernant des patients avec des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux dont ils gardent des séquelles, paraît aisé comparé à certaines démences vasculaires d'installation progressive, comme la maladie de Biswanger. De même, les démences mixtes ont un cadre mal défini tant sur le plan clinique que neuropathologique. Il s'agit ici de patients présentant à la fois les signes d'une maladie d'Alzheimer et des lésions cérébrales ischémiques. Le problème posé est celui du rôle respectif des lésions dégénératives et vasculaires dans la démence.

Cependant, quelques caractéristiques ont été établies pour définir les aspects cliniques des démences vasculaires :

- les facteurs de risques sont identiques à ceux des accidents vasculaires cérébraux : l'HTA, les cardiopathies, le diabète, le tabagisme, l'âge, l'obésité, la prise de contraceptifs oraux, la polyglobulie, la thrombocytémie (Brion, 39).

- sur le plan clinique, deux ordres d'éléments permettent de suspecter la participation vasculaire dans une démence :

- **l'évolution** montre en général un début brutal et des à-coups successifs.

- **des symptômes neurologiques focaux** traduisant une atteinte des voies longues, motrices, sensitives ou visuelles, ou un syndrome pseudobulbaire, qui sont tous exceptionnels dans l'évolution des démences dégénératives (Brion, 39).

D'autres signes sont classiquement décrits mais paraissent moins spécifiques :

- l'existence d'une aphasie, très fréquente dans les démences à composante vasculaire, mais qui existe aussi dans la démence d'Alzheimer.

- des modifications de la personnalité, décrivant une labilité de l'humeur, une tendance hypochondriaque, de brusques réactions émotives contrastant avec une conservation relative de la personnalité.

- l'impression d'une fluctuation des troubles en fonction des jours ou même des moments dans la journée.

C'est à partir de ces notions qu'a été établi le **score ischémique de HACHINSKI** pour lequel une cotation générale au-delà de 7 points signerait une démence vasculaire (Tableau IV) (Hachinski, 151).

Tableau IV : Score ischémique de HACHINSKI

Début brutal :	2
Détérioration progressive :	1
Evolution fluctuante :	2
Confusion nocturne :	1
Conservation relative de la personnalité	1
Dépression :	1
Plaintes somatiques :	1
Incontinence émotionnelle :	1
Antécédents d'AVC :	1
Athérosclérose associée manifeste :	1
Symptômes neurologiques focaux :	2
Signes neurologiques focaux objectivé à l'examen	2

Mais la plupart de ces signes restent d'interprétation difficile. Une étude récente remet en cause l'utilisation des facteurs évolutifs : seulement 15 % des patients ayant une démence vasculaire montraient nettement une évolution par à-coups (Zubenko, 335).

Certains auteurs ont proposé **de rajouter aux critères cliniques, des critères tomodynamométriques**. LOEB (201) a proposé une échelle :

Début brutal :	2
Antécédents d'infarctus :	1
Symptômes focaux :	2
Signes focaux :	2
Hypodensités TDM isolées :	2
Hypodensités TDM multiples :	3

Un score supérieur à 5 détermine une démence vasculaire.

Les examens d'imagerie ont beaucoup apporté au diagnostic de la démence vasculaire. Ils montrent le plus souvent des **hypodensités corticales** correspondant à des ramollissements mais ces lacunes cérébrales sont souvent d'un diamètre inférieur à 0,5 cm et ne sont vues que dans 50 % des cas à l'examen tomodensitométrique. L'IRM paraît plus performante pour détecter ce type de lésion, notamment dans la région du tronc cérébral (Fazekos, 118). Des **hypodensités de la substance blanche** ont été retenues comme caractéristique commune aux différentes formes de démence vasculaire, permettant de les différencier des démences primitives de type Alzheimer (Erkinjuntti, 115). **En fait, ces lésions de la substance blanche ou leucoaraïose sont d'interprétation difficile.**

Ce terme de leucoaraïose a été proposé par HACHINSKI et coll. (152) pour dénommer les modifications de l'aspect tomodensitométrique et en IRM de la substance blanche cérébrale, retrouvée chez les patients possédant des facteurs de risque vasculaire. Elles sont fréquemment retrouvées dans la substance blanche périventriculaire et la corona radiata, aussi bien dans les démences lacunaires que dans les encéphalopathies artérioscléreuses sous-corticales chroniques. Certains auteurs ont suggéré de regrouper ces deux affections sous le terme de démence de type angiopathique (Erkinjuntti, 116).

Mais la leucoaraïose a été décrite lors de démences primitives ou chez des sujets normaux. Cependant, l'importance de cette leucoaraïose est moindre que dans les démences vasculaires (Manelfe, 205). **La signification de ces lésions hypodenses dans la maladie d'Alzheimer est encore incertaine** (Hachinski, 152 ; Rezek, 265).

Le scanner, et surtout l'IRM, apportent des arguments d'orientation diagnostique pour différencier les démences vasculaires et les démences primitives par la mise en évidence d'infarctus, de lacunes et d'une leucoaraïose. Mais les informations qu'elles apportent manquent de spécificités. Et par ailleurs, le cadre des démences mixtes reste mal défini.

II -D. DEMENCE ET DEPRESSION

Un des diagnostic différentiel de la démence est la dépression mais c'est un diagnostic très difficile à affirmer sur le plan pratique. Un état dépressif grave peut, par ses conséquence sur le fonctionnement cognitif, simuler un état de démence organique. On désigne habituellement ces tableaux sous le terme de pseudodémences dépressives, véritables syndromes démentiels réalisés par la maladie dépressive (Azorin, 13 ; Mc Allister, 218).

Cette entité clinique était déjà débattue au XIXe siècle quand KRAEPLIN et CAPGRAS décrivaient des mélancolies d'involution, d'apparition tardive qui revêtaient parfois une forme démentielle.

C'est WERNICKE en 1880, puis GANSER en 1897, qui ont introduit le terme de **pseudodémence** pour désigner un tableau caractérisé par un aspect général d'hébétude et de stupidité, un déficit du contrôle émotionnel, des réponses et des gestes "à côté", une amnésie et une incapacité, tableau que ces auteurs situent aux confins du négativisme catatonique, de l'hystérie et de la mélancolie (Knesevich, 177).

Actuellement, cette difficulté clinique est aisément contournée par le DSM III R qui impose au diagnostic de démence l'absence de dépression et par le CIM 10 qui préconise d'éviter les faux positifs que peuvent entraîner les états dépressifs.

Le fait de considérer le troisième et le quatrième âge comme un simple prolongement de la vie adulte sans spécificité particulière a privé la médecine d'études épidémiologiques et d'approches cliniques sur les maladies du vieillissement (Léger, 189). SCHMITT et al. (283) montrent une prévalence des états dépressifs chez les personnes âgées qui varie de 3 à 40 % selon les études et les critères utilisés. Cependant la prévalence d'un épisode dépressif majeur chez les personnes de plus de 60 ans est estimée à 30 % par CLEMENT et al. (60). Il existerait 13 fois plus de suicides après 85 ans qu'entre 15 et 24 ans (Léger, 190, 195 ; Bourgeois, 32). Face à ces données statistiques, les cliniciens cherchent à définir les

caractéristiques nosographiques de la dépression chez le sujet âgé et de la démence, car dénombrer les dépressions demande de bien les définir et de retenir aussi les formes de reconnaissance difficile (Léger, 190, 192).

Selon les données de littérature, la dépression du sujet âgé se caractérise par une grande diversité de l'expression clinique.

Pour MARTINEAU et al. (209), on pourrait définir **deux tableaux cliniques différents** :

- l'un centré sur une anxiété de grande intensité et une tendance marquée à l'expression des affects,

- l'autre se manifestant essentiellement par une inhibition comportementale importante, un ralentissement psychomoteur et un désintérêt général pour tout ce qui entoure le sujet. **Cet aspect clinique peut dans certains cas faire évoquer une démence débutante.** Cependant, il est banal de constater un rétrécissement du champs d'activité et d'intérêt du sujet vieillissant sans que cela soit considéré comme un élément dépressif ou même démentiel. MARTINEAU (209) s'interroge sur le fait que derrière ce rétrécissement peut évoluer un déficit des fonctions supérieures, qui peut être mis sur le compte du vieillissement physiologique. Où commence le désintérêt dépressif ? Et celui-ci ne peut-il pas évoluer progressivement vers la détérioration mentale ?

Mais pour **d'autres auteurs**, on observerait **toutes les formes cliniques de dépression** avant et après 60 ans (Coffinet, 62).

Cependant, **certains signes seraient plus caractéristiques** (Léger, 191) :

- le sentiment de vide intérieur (vide affectif et corporel), la décorporéisation selon AULAGNIER (12),

- une anxiété parfois associée à une agitation,

- une tendance à se retirer du monde,

- une perte de l'estime de soi. **Mais la clinique de la dépression peut être inhabituelle et trompeuse** (Léger, 192). La dépression peut prendre une symptomatologie

d'emprunt, réalisant la forme dite masquée de KIELHOLZ (175). Les registres utilisés le plus souvent concernent les conduites (réactions caractérielles, conduites d'addiction), le domaine corporel avec des plaintes somatiques multiples mais fréquemment localisées sur la sphère digestive, et **des altérations cognitives parfois si intenses qu'elles évoquent une démence débutante.**

Reconnaitre une dépression pseudodémentielle revêt un caractère capital en clinique. D'après STEEL et FELDMAN (301), la cause curable la plus fréquente d'une démence est la dépression. Certaines études récentes confirment cette donnée (Stoudemire, 302).

Ainsi pour différencier les pseudodémences d'une démence primitive, **WELLS a regroupé certains signes évocateurs en critères** (Tableau V). (Wells, 322) Les critères de WELLS portent sur l'histoire clinique (mode de début, évolution, antécédents), le comportement du patient, ses tests psychométriques. Sont retenus en faveur du diagnostic de dépression, des critères cliniques comme la notion d'antécédents psychiatriques, la relative brutalité d'apparition des troubles cognitifs et leur aggravation rapide.

Tableau V : Critères de Wells (322)

PSEUDODEMENCES	DEMENCES
<p>Histoire clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La famille est toujours consciente des troubles et de leur sévérité - Le début peut être daté avec précision, il est plus brutal - Les troubles existent depuis peu - L'aggravation est rapide - Un passé psychiatrique est fréquent 	<ul style="list-style-type: none"> - La famille n'est pas toujours consciente des troubles et de leur sévérité - La date de début est imprécise - Les troubles existaient depuis longtemps - L'évolution est lente - Un passé psychiatrique est inhabituel
<ul style="list-style-type: none"> - Troubles de la mémoire et des fonctions supérieures - L'attention et la concentration sont souvent préservées - Les réponses du type "je ne sais pas" sont habituelles - Aux tests d'orientation, les patients donnent souvent des réponses du type "je ne sais pas" - Le trouble de la mémoire porte aussi bien sur les faits récents que sur les faits anciens - Les lacunes mnésiques portant sur des périodes ou des événements précis sont habituelles - Variabilité marquée des performances sur des tâches d'égale difficulté (test psychologiques) <p>Allégation et comportement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients se plaignent beaucoup de leur déficit intellectuel - Les symptômes allégués sont détaillés - Les patients "majorent" leur incapacité - Les patients "majorent" leurs échecs - Les patients font peu d'efforts pour accomplir les tâches même les plus simples - Les patients n'essaient pas de se maintenir au niveau - Les patients communiquent un intense détresse - Les troubles de l'humeur sont prépondérants - La perte des automatismes sociaux est souvent précoce et prédominante - Le comportement n'est souvent pas en rapport avec la sévérité des troubles cognitifs - Pas d'accentuation nocturne des troubles 	<ul style="list-style-type: none"> - L'attention et la concentration sont habituellement défectueuses - Les réponses du type "à côté" sont fréquentes - Aux tests d'orientation, les patients font souvent des réponses habituelles - Le trouble de la mémoire porte davantage sur les faits récents que sur les faits anciens - Les lacunes mnésiques portant sur des périodes spécifiques sont inhabituelles - Constance de faibles performances sur des tâches d'égale difficulté (tests psychologiques) - Les patients se plaignent peu de leur déficit intellectuel - Les symptômes allégués sont vagues - Les patients "minorent" leur incapacité - Les patients sont satisfaits de leur comportement - Les patients font beaucoup d'efforts pour accomplir les tâches même simples - Les patients comptent sur leurs notes dans les tests par exemple pour se maintenir au niveau - Les patients apparaissent souvent peu concernés - L'humeur est labile et superficielle - Les automatismes sont souvent maintenus - Le comportement est habituellement en rapport avec la sévérité des troubles cognitifs - L'accentuation nocturne des troubles est habituelle

Mais les critères de WELLS sont pris en défaut dans plusieurs études (Donnet, 104 ; Young, 334). Afin d'étayer un diagnostic clinique, des **échelles d'évaluation** de la dépression chez la personne âgée ont été élaborées. La plupart des échelles d'évaluation de la dépression ont été validées chez les sujets âgés de moins de 60 ans. Certaines sont en cours de validation chez le sujet âgé :

- le SRDS : Self Rating Depression Scale (Zung, 336),
- l'échelle d'Hamilton est en cours d'évaluation (Hamilton, 155).

En 1983, YESAVAGE (333) a mis au point la **Geriatric Depression Scale (GDS)** afin d'évaluer la sévérité de la dépression chez les sujets de plus de 55 ans (Tableau VI). Cette échelle initialement à 100 items, s'est progressivement spécifiée en supprimant des items, source de biais (Bonin-Guillaume, 31). Actuellement, KATONA réalise une étude avec seulement 4 items de cette échelle (D'Ath, Katona, 80). Par ailleurs, il existe une autre échelle équivalente à la GDS, proposée par AUBIN et al (11).

Mais ces échelles n'ont pas une validité établie en présence d'un déficit cognitif.

Cependant, dans quelques études la GDS serait validée pour le dépistage de la dépression chez le sujet âgé ayant un syndrome démentiel léger ou moyen (Feher, 119).

En 1988, la **Dementia Mood Assessment Scale (DMAS)** établie par SUNDERLAND (304) (Tableau VII) et la **Cornell Scale for Depression in Dementia** proposée par ALEXOPOULOS (5) (Tableau VIII), tentent de spécifier les symptômes dépressifs chez une personne atteinte de troubles cognitifs. Elles sont en cours de validation.

Outre l'appui des instruments psychométriques pour permettre le diagnostic de démence pseudodépressive, le recours à des **examens complémentaires** est envisagé. Mais ils apportent peu d'éléments d'orientation diagnostique :

- La **tomoscintigraphie d'émission** montre des résultats diversifiés dans la pathologie dépressive, qui demandent confirmation par des études ultérieures. Dans la maladie d'Alzheimer, la TEP (tomographie par émission de positons) et le SPECT (single photon emission computed tomography) montrent respectivement l'existence d'un hypométabolisme et une réduction du débit sanguin cérébral régional dans le cortex associatif pariétal et temporal, ainsi que dans le lobe frontal à un stade plus tardif de la maladie (Cutler, 76 ; Habert, 149).

Dans les pseudodémences dépressives, il existerait un hypométabolisme pré-frontal gauche, réversible après un traitement anti-dépresseur (Martinot, 210). Il existerait également une diminution du débit sanguin cérébral régional dans le gyrus frontal médian, visible au SPECT (Dolan, 103). Mais certaines études chez des patients déprimés âgés, qui posent un problème de diagnostic différentiel entre syndrome démentiel et syndrome dépressif, ne montrent pas d'anomalies au SPECT (Gemmel, 133 ; Chevalier, 54). Par ailleurs, d'après UPADHYAYA (314) au delà de 65 ans, les images au SPECT du sujet pseudodément ou présentant une maladie d'Alzheimer ne sont pas différenciables.

Actuellement, les résultats obtenus par la TEP sont plus reproductibles que ceux obtenus par le SPECT. Mais la TEP est un examen long, coûteux, qui ne peut pas être proposé en clinique pratique comparé au SPECT. Cependant, les résultats obtenus par le SPECT dans la pathologie dépressive demandent confirmation.

- Les **indices biologiques** ou neuroendocriniens manquent de spécificité (Donnet, 104).

- Les **critères électrophysiologiques** souffrent d'un manque de reproductibilité et de spécificité. Certains critères sont en cours de validation : l'étude des potentiels évoqués cognitifs (onde P 300) et l'étude électroencéphalographique du sommeil (structure du

sommeil et organisation du sommeil à mouvements oculaires rapides) (Goodin, 140 ; Burns, 43).

La difficulté du diagnostic clinique de pseudodémence, due à l'intrication des traits sémiologiques de la dépression et de la démence, la carence d'échelle d'évaluation et le manque de spécificité des examens complémentaires conduisent, dans certains cas, **à un traitement antidépresseur dit "d'épreuve"**. Avec ce traitement, l'amendement des troubles cognitifs reste un argument fondamental en faveur d'une pathologie dépressive (Mc Allister, 218).

Cependant à la notion de dépression pseudodémentielle, s'ajoutent les différents tableaux démentiels associés à une dépression, une dépression pouvant survenir aussi bien dans une forme débutante qu'au cours de l'évolution d'une démence (Knesevich, 177 ; Goodin, 140).

La prévalence de la dépression dans la démence est diversement évaluée selon les auteurs, en fonction du recrutement et des outils diagnostiques utilisés. Elle varie de 10 % à 25 % quand le diagnostic d'état dépressif majeur est retenu (Greenwald, 146).

Pour DEROUESNE (93), la coexistence d'une pathologie dépressive et d'une démence fait envisager leurs relations selon trois axes :

- 1) la dépression favorise la survenue d'une démence dégénérative. Elle serait un facteur de risque d'une démence dégénérative ultérieure ;
- 2) les deux syndromes sont indépendants et leur coexistence est fortuite ;
- 3) la dépression est secondaire à la démence, elle complique alors l'évolution naturelle du syndrome démentiel. Elle est soit réactionnelle à la prise de conscience du déficit cognitif, soit endogène, conséquence des remaniements neurobiochimiques de la démence (Léger, 192 ; Azorin, 13).

1) La première hypothèse attribue à la dépression le rôle d'un facteur de risque.

ADDONIZIO et al. (1) ont montré une étude qui confirmerait le rôle de la dépression comme facteur de risque dans la survenue d'un syndrome démentiel : 90 % de sujets diagnostiqués comme déprimés pseudo-déments ont développé 8 ans plus tard une démence authentique.

Pour LEGER et al. (194), la dépression noue des liens particulièrement étroits avec le vieillissement et sa complication la plus redoutée est la démence. La dépression, puis la démence, constitueraient deux stades successifs d'une adaptation précaire d'un sujet incapable de se soumettre aux exigences du milieu.

Dans ce même sens, MAHENDRA (204), suppose que la dépression n'est qu'une dysfonction cérébrale bénigne et réversible. Il s'agirait d'une dépression masquée où le patient utiliserait une unité de comportement disponible : les perturbations cognitives. Correctement traitée, l'état du patient reviendrait à la normale. Laissée à elle-même, la dysfonction deviendrait irréversible et évoluerait vers la détérioration. La même évolution pourrait se rencontrer en l'absence de stimulation. Cette notion souligne l'importance d'un traitement médicamenteux associé à une psychoréhabilitation (Léger, 192 ; Tessier, 312).

2) Rares sont les cliniciens à soutenir l'hypothèse d'une coexistence dépression-démence sans inter-relation.

3) La troisième hypothèse suppose qu'un tableau démentiel peut se compliquer d'une véritable dépression. Des études ont montré que les sujets souffrants d'une maladie d'Alzheimer débutante, confrontés à des tâches complexes, ont manifesté des signes d'anxiété évoquant une prise de conscience de leurs difficultés (Neary, 239). Pour d'autres auteurs, la conscience préservée d'un trouble chez un sujet âgé dément est un facteur de risque au développement d'une dépression (Gainotti, 129). Pour LEGER et al. (192), l'origine de la dépression au cours d'un syndrome démentiel vient du constat par le sujet de

son échec et des difficultés ou impossibilités à surmonter ses handicaps et à s'adapter à son environnement. Cette notion peut être soustendue par le concept psychanalytique de l'attachement. L'attachement est à la base de la vie psychique. Il lie le Moi à des substances indéfinies selon BALINT, à un environnement actif selon WINNICOTT, à des supports extérieurs sur lesquels le Moi projette une première représentation de ses états internes selon M. KLEIN. **Le corps lui-même, s'il est vécu dans sa faillite, sera parfois rejeté dans l'extériorité par le Moi et deviendra un persécuteur redoutable** (Bianchi, 28).

Le Moi du sujet âgé témoigne très fréquemment d'une étonnante capacité à renouveler ses intérêts, à maintenir sa permanence en se détachant d'un vieillissement corporel qui est, lui, bien évidemment inéluctable. Or un sujet vieillissant peut dépérir dans un contexte de réduction des échanges Moi-objets ou dans la perte de la capacité à investir (Bianchi, 28).

Dans cette même hypothèse d'une dépression secondaire à la démence, la théorie organiciste soutient une origine endogène. La maladie d'Alzheimer affecte la neuro-transmission cholinergique qui serait à l'origine des troubles cognitifs du syndrome démentiel. L'extension d'une dégénérescence neuronale sur la neuro-transmission sérotoninergique ou noradrénergique pourrait sous-tendre l'apparition de signes dépressifs aggravant ainsi l'évolution de la démence. Certains travaux récents semble concorder pour incriminer une pathologie des noyaux sous-corticaux dans certaines formes de dépression endogène avec atteinte cognitive (Azorin, 13 ; Donnet, 105).

L'utilité clinique de ces divers concepts est aujourd'hui bien établie. La question des conditions "nécessaires" pour qu'une dépression puisse produire un syndrome démentiel devrait, si elle est envisagée dans toutes ses conséquences, permettre une meilleure connaissance de ces deux entités cliniques.

Les recherches cliniques, psychométriques, biologiques, neuroradiologiques, anatomiques ont toutes leur intérêt dans cette démarche nosographique.

Tableau VI : Geriatric Depression Scale (GDS)
(d'après Yesavage et al., 1983) (333)

Consigne : il vous faut cocher la réponse qui vous semble la plus adaptée à votre situation durant la semaine écoulée.

1. Etes-vous globalement satisfait(e) de votre vie ?	OUI	NON
2. Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités et intérêts ?	OUI	NON
3. Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?	OUI	NON
4. Vous ennuyez-vous souvent ?	OUI	NON
5. Espérez-vous quelque chose de l'avenir ?	OUI	NON
6. Etes-vous tracassé(e) par des pensées que vous ne pouvez pas sortir de votre esprit ?	OUI	NON
7. Êtes-vous en général de bonne humeur ?	OUI	NON
8. Avez-vous peur que quelques chose de mauvais vous arrive ?	OUI	NON
9. Etes-vous heureux(e) la plupart du temps ?	OUI	NON
10. Vous sentez-vous délaissé(e) ?	OUI	NON
11. Avez-vous du mal à tenir en place ?	OUI	NON
12. Préférez-vous rester à la maison plutôt que sortir et faire de nouvelles choses ?	OUI	NON
13. Vous inquiétez-vous souvent à propos du futur ?	OUI	NON
14. Avez-vous l'impression que vous avez plus de problèmes de mémoire que la plupart des gens ?	OUI	NON
15. Pensez-vous qu'il est merveilleux d'être en vie maintenant ?	OUI	NON
16. Vous sentez-vous souvent découragé(e) et triste ?	OUI	NON
17. Avez-vous l'impression que la façon dont vous vivez actuellement ne vaut rien ?	OUI	NON
18. Vous faites-vous beaucoup de souci à propos du passé ?	OUI	NON
19. Trouvez-vous la vie très excitante ?	OUI	NON
20. Est-il difficile pour vous de vous lancer dans de nouveaux projets ?	OUI	NON
21. Vous sentez-vous plein d'énergie ?	OUI	NON
22. Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?	OUI	NON
23. Pensez-vous que beaucoup de gens sont bien mieux que vous ?	OUI	NON
24. Vous mettez-vous fréquemment en colère pour de petites choses ?	OUI	NON
25. Avez-vous souvent envie de pleurer ?	OUI	NON
26. Avez-vous du mal à vous concentrer ?	OUI	NON
27. Aimez-vous vous lever le matin ?	OUI	NON
28. Préférez-vous éviter les réunions ?	OUI	NON
29. Est-il facile pour vous de prendre des décisions ?	OUI	NON
30. Votre esprit est-il aussi clair qu'il l'a toujours été ?	OUI	NON

SCORE SUR 30 : le *cutt-off* : 17 : *dépression moyenne* ;
22 : *dépression sévère*

Tableau VII : Echelle d'évaluation de l'humeur au cours des démences
(d'après Sunderland et al., 1988) (304)

Instructions : Echelle basée sur un entretien clinique et une information objective obtenue auprès de la famille ou de professionnels. Choisir la description de l'échelle qui paraît être la plus fidèle à l'état du malade. La comparaison doit d'effectuer par rapport au comportement attendu chez un individu de la même classe d'âge et du même sexe. Chaque item doit être coté dans un continuum allant de 0 (dans les limites de la normale) à 6 (très sévère), les descriptions représentent les indications générales de sévérité. La présence d'un caractère spécifique n'est pas nécessaire pour classer un individu dans une certaine catégorie, son absence ne justifie pas de sous-coter. Quand un sujet s'inscrit entre deux cotations, les notes intermédiaires 1, 3, 5 seront utilisées.

1. Activité motrice volontaire

0. Reste actif dans les activités journalières (sans tenir compte des aptitudes ou des compétences)

2. Participe aux activités planifiées, mais peut avoir besoin d'être guidé pour organiser son temps libre

4. A besoin d'aide pour organiser le temps non structuré, mais participe toujours aux activités organisées.

6. N'entame spontanément que peu, voire aucune activité. Ne participe pas volontiers aux activités, même fortement stimulé.

2. Sommeil (coter A et B)

A. Insomnie

0. Absence d'insomnie, d'impatience

2. Impatience la nuit, ou insomnie occasionnelle (de plus d'une heure). Peut se plaindre de mal dormir.

4. Réveil matinal précoce, intermittentes ou fréquentes difficultés d'endormissement (> 1 heure). Peut se lever pour de courtes périodes, pour d'autres raisons que pour satisfaire un besoin naturel.

6. Troubles du sommeil presque toutes les nuits, avec insomnie, réveils fréquents et/ou agitation, qui modifient profondément le cycle veille/sommeil.

B. Somnolence diurne

0. Pas de somnolence apparente.

2. Peut apparaître somnolent pendant la journée avec des assoupissements occasionnels.

4. Assoupissement fréquent pendant la journée.

6. Essaye de dormir souvent pendant la journée.

3. Appétit (coter A et B)

A. Diminution de l'appétit

0. Pas de diminution de l'appétit.

2. Montre moins d'intérêt pour les repas.

4. Perte d'appétit ou perte de plus de 500 g/semaine.

6. A besoin d'encouragements ou d'assistance pour manger ou perte > 1 kg/semaine.

B. Augmentation de l'appétit

0. Pas d'augmentation de l'appétit

2. Montre un intérêt accru pour les repas et l'organisation des repas.

4. Grignotage fréquents en dehors des repas ou prise de poids de plus de 500 g/semaine.

6. Absorption de nourriture excessive tout au long de la journée ou prise de poids > 1 kg/semaine.

4. Plaintes psychosomatiques

0. Absence de plaintes, ou cohérentes avec état physique.

2. Très préoccupé par sa santé (que les problèmes médicaux soient réels ou imaginaires)

4. Plaintes physiques fréquentes ou demandes répétées de soins médicaux sans rapport avec l'état physique réel.

6. Plaintes physiques préoccupantes, centrées sur les plaintes spécifiques, à l'exclusion de tout autre problème.

5. Energie

- 0. Niveau d'énergie normal.
- 2. Baisse modérée d'énergie.
- 4. Souvent fatigué. Activités habituelles souvent perturbées par la fatigue.
- 6. Tente souvent de rester seul assis ou allongé durant la journée. Semble épuisé, malgré le faible taux d'activité.

6. Irritabilité

- 0. Pas plus d'irritabilité que d'habitude.
- 2. Sensibilité excessive, basse tolérance aux frustrations usuelles, sarcastique.
- 4. Impatient, demandes répétées, réactions de colère fréquentes.
- 6. Irritabilité globale ne pouvant être supprimée par diversion ou explication.

7. Agitation physique

- 0. Pas d'impatience ou d'agitation physique
- 2. Agitation anxieuse (mouvement d'émiettement, tape du pied) ou tension corporelle.
- 4. Difficultés à rester assis immobile. Bouge de place en place sans raison valable.
- 6. Se tord les mains et marche de long en large fréquemment. Incapable de rester assis pour une activité organisée.

8. Anxiété

- 0. Pas d'anxiété apparente.
- 2. Appréhension ou inquiétude mais accessible à la réassurance.
- 4. Soucieux de faits mineurs ou trop préoccupé par des problèmes particuliers. Tension visible au niveau du visage ou du comportement. Demande à être souvent réassuré.
- 6. Contracté et tendu en permanence. Nécessite une attention et une réassurance permanentes pour garder le contrôle de l'anxiété.

9. Apparence déprimée

- 0. Ne paraît pas déprimé. Nie être déprimé à l'interrogatoire.
- 2. Paraît parfois triste ou abattu. Admet que le moral est bas de temps en temps.
- 4. Paraît fréquemment déprimé, malgré la capacité à exprimer ou expliquer ses pensées.
- 6. Montre une apparence déprimée, même à un observateur occasionnel. peut être associée à des pleurs spontanés fréquents.

10. Conscience de l'état émotionnel

- 0. Parfaitement conscient de son état émotionnel. Les émotions exprimées sont cohérentes avec les situations en cours.
- 2. Nie parfois les sentiments appropriés à la situation.
- 4. Nie souvent les réactions émotionnelles. Peut laisser apparaître des sentiments appropriés au cours de conversations centrées sur des sujets personnels.
- 6. Nie en permanence son état émotionnel, même lors des confrontations directes.

11. Réponse émotionnelle

- 0. Réponse émotionnelle (sourire et pleurs) adaptée. Etablit un contact visuel régulier. Parle et plaisante spontanément en groupe.
- 2. Evite occasionnellement le contact visuel, mais réponse adaptée en cas de contact visuel initié par autrui. Peut parfois sembler distant, indifférent, en situation sociale.
- 4. Souvent assis parmi les autres, le regard vide. Répond par des mimiques pauvres.
- 6. Ne recherche pas les contacts sociaux. Exprime peu d'émotions même au contact des êtres chers. Paraît incapable de réagir positivement ou négativement à des situations émotionnelles (calme).

12. Capacité de plaisir.

- 0. Jouit normalement des activités et des contacts avec l'entourage.
- 2. Intérêt réduit, semble ressentir moins de plaisir.

4. Manifestations moins fréquentes de plaisir, montre moins de plaisir en présence de l'entourage.

6. Exprime rarement joie ou plaisir, même lors d'activités jugées habituellement comme attrayantes.

13. Estime de soi

0. Pas de perte apparente de l'estime de soi ou de sentiment d'infériorité.

2. Baisse légère et occasionnelle de l'estime de soi. Peut se sentir capable d'identifier ses forces et ses réussites.

4. Auto-dépréciation spontanée, sentiment de dévalorisation sans relation objective à la réalité.

6. Sentiment persistant de dévalorisation ne pouvant se dissiper malgré la réassurance.

14. Culpabilité

0. Absence

2. Auto-accusation. A l'interrogatoire, se décrit comme un fardeau pour sa famille ou ses amis.

4. Se décrit spontanément comme une charge pour l'entourage (famille, soignants). Idées spontanées de culpabilité, d'erreurs, sensibles à la réassurance.

6. Préoccupations continues à thème de culpabilité, de honte.

15. Désespoir, dépendance

0. Absence de désespoir, de dépendance.

2. S'interroge sur ses capacités à affronter la vie, l'avenir. demandes d'aides pour les tâches simples ou des décisions qu'il peut habituellement assumer.

4. Pessimiste, mais peut être rassuré quant à l'avenir. recherche fréquemment une assistance même sans besoin.

6. Se sent désespéré vis-à-vis du futur. Exprime des sentiments de perte, d'absence ou de peu de contrôle sur sa vie.

16. Idéations suicidaires

0. Absence. Nie tout idée de suicide.

2. Considère sa vie comme indigne d'être vécue ou constate que l'entourage vivrait mieux sans lui/elle. Absence de projet exprimé de passage à l'acte suicidaire.

4. Désir de mort, désir de mourir dans son sommeil, ou prie Dieu de le/la prendre maintenant.

6. Tout geste, tentative de geste, ou projet exprimé de passage à l'acte.

17. Parole

0. Flux, modulation et rythme d'élocution normaux. Le discours est clair, fluent.

2. Silences. Pauses répétées durant la conversation. Voix basse, douce, monotone.

4. Elocution spontanée réduite. Les réponses aux questions directes sont moins fluides ou marmonnées. N'entame pas spontanément la conversation, est difficile à entendre.

6. Parle rarement spontanément, les propos sont difficiles à entendre.

Tableau VIII : Echelle de dépression au cours des démences
(d'après Alexopoulos et al., 1988) (5)

Système de notation :					
a : Impossible à évaluer, 0 : Absent		1 : Modéré ou intermittent 2 : Sévère.			
A. Troubles de l'humeur					
1.	<i>Anxiété :</i> expression anxieuse, ruminations, inquiétude.	a	0	1	2
2.	<i>Tristesse :</i> expression triste, voix triste, au bord des larmes.	a	0	1	2
3.	<i>Manque de réaction</i> aux événements plaisants.	a	0	1	2
4.	<i>Irritabilité :</i> facilement irrité, facilement en colère.	a	0	1	2
B. Troubles du comportement					
5.	<i>Agitation :</i> impatience, mouvements de frottement des mains d'étirement des cheveux.	a	0	1	2
6.	<i>Ralentissement moteur :</i> mouvements ralentis, discours ralenti, lenteur des réactions.	a	0	1	2
7.	<i>Plaintes fonctionnelles multiples :</i> (coter 0 en présence de symptômes gastro-intestinaux exclusifs).	a	0	1	2
8.	<i>Perte des intérêts :</i> moins impliqué dans les activités habituelles (coter seulement si un changement brutal est intervenu depuis moins d'un mois).	a	0	1	2
C. Signes physiques					
9.	<i>Diminution de l'appétit :</i> s'alimente moins que d'habitude	a	0	1	2
10.	<i>Perte de poids :</i> (coter 2 si perte supérieure à 2 kg en un mois)	a	0	1	2

11.	<i>Manque d'énergie :</i> se fatigue facilement, incapable de soutenir une activité (coter seulement si un changement brutal est intervenu depuis moins d'un mois).	a	0	1	2
D. Modifications des rythmes					
12.	<i>Variations de l'humeur dans la journée :</i> symptômes plus intenses le matin.	a	0	1	2
13.	<i>Difficultés d'endormissement :</i> endormissements plus tardifs que d'habitude.	a	0	1	2
14.	<i>Nombreux réveils nocturnes :</i>	a	0	1	2
15.	<i>Réveil matinal précoce :</i> réveil plus précoce que d'habitude.	a	0	1	2
E. Troubles idéatoires					
16.	<i>Suicide :</i> sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue. Désir de suicide, tentative de suicide.	a	0	1	2
17.	<i>Auto-dépréciation :</i> auto-accusation, diminution de l'estime de soi, sentiment d'échec.	a	0	1	2
18.	<i>Pessimisme :</i> s'attend au pire.	a	0	1	2
19.	<i>Délire congruent à l'humeur :</i> idées délirantes de ruine, d'incurabilité, de perte.	a	0	1	2

III - RAPPEL NEUROPATHOLOGIQUE

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative définie par des caractéristiques cliniques et anatomopathologiques. L'examen histologique post-mortem montre des lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer : une dégénérescence neurofibrillaire, des plaques séniles extracellulaires, une angiopathie congophile, une perte neuronale, une dégénérescence granulo vacuolaire.

Ces anomalies sont similaires à celles du vieillissement normal mais elles sont plus nombreuses et diffuses (Hauw, 158).

III - A. DEGENERESCENCE NEUROFIBRILLAIRE (DNF)

Elle désigne l'**accumulation dans le péricaryon d'une matière fibrillaire anormale (PHF : paired helical filament)**.

Cette dégénérescence est observée dans de nombreuses régions cérébrales : le néocortex surtout le cortex associatif (les aires pariétales et temporales), l'hippocampe et amygdale temporale. Elle est également présente dans les régions sous-corticales, le noyau basal de Meynert, le locus cœruleus, les noyaux du raphé (Brion, 36). Dans le néocortex, les DNF sont situées préférentiellement dans les couches III et V (Hauw, 158). Elles sont particulièrement abondantes dans le subiculum et le cortex entorhinal (couche II et V), à l'origine des principales voies afférentes et efférentes de l'hippocampe (Delaere, 89).

Mais les DNF ne sont pas pathognomoniques de la maladie d'Alzheimer : elles ont été décrites dans d'autres affections neurologiques et sont observées dans l'hippocampe de sujets âgés sans troubles neurologiques, en faible quantité (Tomlinson, 313).

Pourtant, pour de nombreux auteurs, la DNF corticale constitue la lésion la plus caractéristique de la maladie d'Alzheimer : il existe une forte corrélation entre l'intensité de la démence et le nombre de DNF corticales (Arriagada, 9 ; Halliday, 154).

Des études **biochimiques** et **immunocytochimiques** ont permis de déterminer la composition des PHF.

L'un des constituants majeurs de la PHF est la **protéine tau** qui figure parmi les MAPs (microtubule associated proteins). La protéine tau est associée aux microtubules qui servent de support au transport axonal rapide antérograde et rétrograde. Cette protéine a un rôle physiologique important : elle contrôle la polymérisation des microtubules et la stabilité de ce réseau filamentaire du cytosquelette neuronal.

Chez l'homme, 6 isoformes des protéines tau sont normalement présentes dans les neurones matures. Leur masse moléculaire varie entre 42 et 65 kDa. Dans le cerveau de patients atteints de maladie d'Alzheimer, un **triplet** de protéines tau de masse moléculaire plus élevée (55, 64, 69 kDa) est détecté en plus des protéines tau normales (Flament, 123). Cette élévation de poids moléculaire serait due à une **phosphorilation**. Ces protéines tau sont appelées les TAU-PHF ou A68. (Flament, 124). Ces protéines tau hyperphosphorilées portent des épitopes spécifiques qui sont détectés par des anticorps dont la fixation dépend de l'état de phosphorilation du site. Ainsi, la protéine tau, qui est un constituant majeur des PHF, est phosphorilée sur de nombreux épitopes spécifiques (Flament, 122 ; Goedert, 137 ; Lee, 188) mais dont certains sont maintenant décrits chez les sujets normaux (Brion, 37). Des études post-mortem, utilisant les cerveaux de patients témoins et de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, ont montré que ces anticorps spécifiques se fixent sur les TAU-PHF exclusivement (Flament, 122 ; Goedert, 136). Cette phosphorilation serait liée à l'augmentation de l'activité enzymatique de différentes protéines kinases ou à une hypoactivité des phosphatases (Wade, 320).

D'autres antigènes que ceux des protéines tau ont été détectés sur les PHF. Certains anticorps dirigés contre les MAP₂, une autre protéine associée aux microtubules marquent aussi les DNF (Kosik, 179). Plus récemment, il a été montré que les anticorps dirigés contre l'ubiquitine marquent les DNF (Brion, 38).

III - B. LA PLAQUE SENILE

Les plaques séniles sont des structures grossièrement sphériques d'un diamètre de 40 µm à 200 µm. Le centre de la plaque comprend un dépôt extracellulaire ayant les caractéristiques tinctoriales et de l'ultrastructure de la substance amyloïde. Les prolongements nerveux qui entourent le centre amyloïde sont dilatés. Ils sont marqués par les anticorps anti-tau et anti-PHF (Brion, 36).

Dans la maladie d'Alzheimer, les plaques séniles touchent surtout l'hippocampe, le noyau amygdalien et les aires néocorticales d'association (Brion, 36). Des plaques séniles ont également été mises en évidence dans les régions sous-corticales (McDuff, 220). Dans le néocortex, elles siègent principalement dans les couches II et III, riches en connexions corticales (Duychaerts, 111).

Ces dépôts amyloïdes existent également chez le sujet âgé non dément, notamment dans l'hippocampe mais en quantité moindre (Delaere, 90).

La plaque sénile est composée principalement d'une protéine de 4 kDa, la protéine β. Cette protéine β amyloïde est semblable à celle isolée à partir des vaisseaux au cours de l'angiopathie amyloïde (Masters, 212). Elle dérive d'un précurseur, l'APP, glycoprotéine d'au moins 695 acides aminés, dont le gène est situé sur le chromosome 21. L'APP est une protéine transmembranaire. Un clivage anormal de l'APP pourrait être à l'origine du dépôt de la protéine A4 (Selkoe, 287).

L'immunocytochimie a permis de détecter d'autres protéines : des immunoglobulines, des fractions du complément, préalbumine, α 1 antichymotrypsine, composant P. Elle contiendrait en outre un matériel minéral, constitué d'aluminium et de silicium (Brion, 36).

III - C. L'AMYLOSE VASCULAIRE CEREBRALE

L'amylose vasculaire est identique à celle des plaques séniles, auxquelles elle est fréquemment associée. Elle affecte les artères de petit calibre leptoméningées et perforantes (angiopathie congophile). Pour la majorité des auteurs, sa présence varie de 50 à 70 % des cas (Hauw, 158).

III - D. LA PERTE NEURONALE ET LA MODIFICATION DENDRITIQUE

La perte neuronale a souvent été surestimée, car l'atrophie du périkaryon produit une baisse de la densité cellulaire sur les coupes, même en l'absence d'une perte cellulaire (Hauw, 158). Cependant, les réductions significatives ont été observées dans les champs H1 de l'hippocampe et le subiculum, dans l'amygdale temporale, les noyaux de Meynert et du septum, les noyaux paraventriculaires et suprachiasmatiques, le locus cœruleus, les noyaux du raphé et olfactifs antérieurs (Brion, 36).

Cette perte neuronale s'accompagne de phénomènes régénératifs. Dans la maladie d'Alzheimer, persiste une certaine plasticité neuronale mais moindre que dans le vieillissement normal. La persistance d'une possible régénération de l'arbre dendritique a permis de fonder un espoir thérapeutique sur les facteurs de croissance (Lamballe, 185).

III - E. DEGENERESCENCE GRANULO-VACUOLAIRE

Des vacuoles du cytoplasme neuronal contenant un grain éosinophile ou argyrophile sont habituellement associées aux DNF de l'hippocampe. La dégénérescence vacuolaire est associée à la diminution du nombre de neurones dans l'hippocampe. Leur contenu en protéine tau est discuté. Ces granules sont marquées avec des anticorps anti-tubuline.

Cette dégénérescence granulovacuolaire est fréquemment observée dans la maladie d'Alzheimer et au cours du vieillissement. Leur signification est imprécise (Ball, 17).

IV - RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

Nous allons considérer les différentes hypothèses étiopathogéniques pour expliquer les différentes origines possibles de la maladie d'Alzheimer.

On retrouve des facteurs génétiques, toxiques, infectieux, immunitaires, vasculaires, neurochimiques.

IV -A. HYPOTHESE GENETIQUE

L'âge et la présence d'antécédents familiaux ont été les premiers facteurs de risque identifiés (Ritchie, 266). 40 % des démences de type Alzheimer ont des antécédents familiaux suggérant la présence d'un facteur génétique prédisposant à la maladie d'Alzheimer. Dans 10 % des cas, la maladie d'Alzheimer se transmet sur un mode autosomique dominant (Van Broeckhoven, 317). **Les études de liaison génétique réalisées au sein des familles ont**

incriminé les chromosomes 21, 19, 14 et 1.

Le problème de l'hétérogénéité génétique de la maladie d'Alzheimer est nécessairement soulevé puisque l'affection ne peut se réduire à des formes familiales autosomiques dominantes et même dans de tels cas, il existe des gènes de localisation différente.

1 - LE CHROMOSOME 21

En 1987, St GEORGE HYSLOP et al. (299) montrent que la maladie d'Alzheimer se transmet dans 4 familles sur un mode autosomique dominant et localise le gène responsable sur le bras long du chromosome 21 près du centromère. Il s'agit dans cette étude de cas familiaux à début précoce.

Cependant, les études ultérieures ont permis d'acquérir une quasi-certitude de l'hétérogénéité génétique dans les formes familiales.

Des études de liaison génétique ont trouvé d'autres marqueurs situés sur le chromosome 21 D21S13/D21S16 et D21S1/D21S11 (St George Hyslop, 298).

Près du marqueur D21S1/D21S11, se trouve le gène de l'APP qui est la protéine précurseur de la protéine β amyloïde A4, constituant principal des plaques séniles.

Un épissage alternatif donne naissance à plusieurs transcrits de longueur différente. L'APP 695 est le plus abondant dans le cerveau (Octave, 245).

La protéine APP est une protéine trans-membranaire glycosylée dont la plus grande partie est extracellulaire. C'est la partie N terminale. La partie de la protéine APP correspondant à la β amyloïde A4 se situe à l'intersection des domaines extracellulaire et intracellulaire. Cette protéine est soumise à deux voies cataboliques différentes : une voie catabolique majeure non amyloïdogène faisant intervenir une α -secrétase et une voie lysosomiale qui scinde le peptide amyloïde et conduit à l'accumulation des fragments C terminaux (Sinet, 294).

Des études génétiques ont trouvé un coségrégation du gène de l'APP et du marqueur D21S1/D21S11 dans les cas familiaux de maladie d'Alzheimer à début précoce. Par ailleurs, une mutation des exons 16 et 17 de l'APP qui codent pour la partie C terminale, touche exclusivement les membres des familles atteints de maladie d'Alzheimer (Murrell, 236).

Une deuxième mutation a été retrouvée sur les codons 670/671 qui codent pour la partie N terminale de la protéine. Ces APP mutés, transfectés in vitro, augmentent la production de peptide amyloïde soluble (Citron, 58).

Une troisième mutation a été mise en évidence sur le codon 692 dans une famille à forme présénile de la maladie d'Alzheimer fréquemment associée à une mutation du codon 693 responsable d'une hémorragie cérébrale héréditaire (Hendricks, 160).

A l'issue de ces travaux, ces auteurs ont suggéré une influence génétique probable sur la voie catabolique de l'APP, conduisant à un clivage anormal et/ou une sécrétion accrue de β amyloïde. Cette hypothèse est séduisante mais l'ensemble de ces mutations de l'APP ne représentent que 5 % des cas de maladie d'Alzheimer familiale (Van Broeckoven, 317).

Cependant, le métabolisme du précurseur du peptide amyloïde joue probablement un rôle essentiel dans la formation des dépôts β amyloïde de la maladie d'Alzheimer.

Ce métabolisme est actuellement étudié sur des modèles cellulaires pour comprendre comment le peptide amyloïde est obtenu à partir de son précurseur et pour identifier des substances capables de favoriser la voie catabolique amyloïdogène de l'APP et l'agrégation du peptide amyloïde.

Des modèles animaux transgéniques porteurs du gène humain de l'APP sont en cours d'étude. Le but est d'obtenir des animaux porteurs de lésions similaires à celles de la maladie d'Alzheimer (Games, 131).

2 - LE CHROMOSOME 19

Des études de liaisons génétiques ont montré une association possible entre **la région q13-2 du chromosome 19 et des formes familiales tardives de la maladie d'Alzheimer** (Pericak-Vance, 251).

Parmi les marqueurs polymorphes de la région q13-2 figure le gène de l'Apoprotéine E (Apo E). Le gène de l'Apo E porte trois allèles E2, E3, E4. Ces trois allèles sont à l'origine de trois isoformes qui diffèrent par des substitutions des acides aminés (résidus 112 et 158) de la chaîne matrice de 299 acides aminés (Davignon, 83).

L'apoprotéine est une protéine clé dans la régulation du métabolisme des lipoprotéines athérogènes. Mais l'apoprotéine E pourrait jouer un rôle particulier dans les maladies neurodégénératives : l'Apo E est présente dans les lésions anatomopathologiques de la maladie d'Alzheimer (Namba, 238). Elle serait produite par les cellules gliales, en particulier les astrocytes (Diedrich, 100).

Elle interviendrait dans le métabolisme lipidique membranaire (Boyles, 33). De plus, STRITTMATTER et al. (303) ont montré que l'Apo E présente une forte affinité pour le peptide β A 4, notamment l'Apo E 4 oxydée.

L'identification de gènes responsables des formes familiales est une étape importante vers une meilleure connaissance de l'étiologie de la maladie. Ainsi, les informations obtenues sur le chromosome 19 ont été utiles dans la découverte d'un autre facteur de risque impliqué cette fois dans les formes familiales tardives.

Ce chromosome 19 est également impliqué dans les formes sporadiques.

Des études génétiques actuelles ont retrouvé un déséquilibre de la répartition des

allèles de l'apo E situé sur le chromosome 19, dans les cas sporadiques de la maladie d'Alzheimer (Saunders, 277).

Ces études ont confirmé que dans les cas sporadiques, une association de l'allèle E4 à la maladie d'Alzheimer existe à la fois dans les formes tardives et précoces (Chartier-Harlin, 50 ; Amouyel, 6).

Ainsi, la présence d'un allèle E4 de l'Apo E semble être un facteur potentiel pour le développement d'une démence de type Alzheimer.

Par contre, la présence d'un allèle E2 confère une protection car il est plus fréquent que la normale chez les centenaires. La meilleure situation semble correspondre à l'hétérozygotie E2/E3 (Corders, 67).

3 - LE CHROMOSOME 14

Des études génétiques récentes ont montré que 70 % des formes familiales à transmission autosomique dominante étaient dues à un gène du chromosome 14 D14S43 dans la région 14q24.3 (Schellenberg, 282 ; Mullan, 235).

Flanquants à cette région 14q24.3, deux marqueurs génétiques ont été identifiés : le proto-oncogène c-Fos et le gène de la protéine "heat shock" (ou HSPA2).

La protéine heat shock pourrait être une protéine chaperone des plaques β amyloïde. La protéine c-Fos, activateur de la transcription, pourrait augmenter la transcription de l'APP. (Van Broeckhoven, 317). Des études génétiques ultérieures confirmeront le rôle de ces gènes dans ces cas familiaux de maladie d'Alzheimer.

Dans la même région chromosomique 14q24.3, une étude de liaison génétique a précisé la région minimale coségrégée dans ces cas familiaux autosomiques dominants à début précoce de la maladie d'Alzheimer. Ce gène S182 code pour une protéine à sept passages transmembranaires suggérant un rôle de récepteur membranaire. 5 mutations différentes sont

retrouvées chez les sujets malades. Ces mutations pourraient être à l'origine d'un dysfonctionnement de cette protéine. (Sherrington, 289).

4 - LE CHROMOSOME 1

Une étude de liaison génétique a trouvé un gène responsable de la maladie d'Alzheimer situé sur le chromosome 1 dans sept familles à transmission autosomique dominante de la maladie à début précoce et à évolution sévère et pour lesquelles aucun marqueur génétique ni sur le chromosome 21, ni sur le chromosome 19, ni sur le chromosome 14, n'avait été retrouvé (Levy-Lahad, 197).

Ce gène STM₂ ou E5-1 code pour une protéine qui a 67 % d'homologies avec celle codée par le chromosome 14. Cette protéine est une protéine à sept passages transmembranaires. Les sujets atteints présentent une mutation au niveau du site hydrophile de cette protéine. Le rôle de cette protéine est encore inconnu (Levy-Hahad, 196).

IV - B. HYPOTHESE TOXIQUE

1 - SYNDROME DE GUAM

Cette affection atteint la population Chamorro de l'île Guam. Ce syndrome associe une sclérose latérale amyotrophique (SLA), une maladie de Parkinson et une démence (Spencer, 297).

Des **similitudes neuropathologiques** entre la maladie d'Alzheimer et le syndrome de Guam ont évoqué un **mécanisme étiopathogénique commun**. On retrouve des dégénérescences neuro-fibrillaires dans le néocortex, l'hippocampe et les structures sous-corticales mais les plaques séniles ne sont retrouvées que dans quelques cas (Gentleman, 134).

Bien que l'étiopathogénie soit inconnue, l'absorption d'une neurotoxine, la β -N-méthylamino-L-alanine (BMAA) contenue dans les graines d'une plante, cycas circinalis, a été proposée comme agent causal possible (Spencer, 297). Elle agirait sur les récepteurs glutamatergiques. Parmi les récepteurs glutamatergiques, on distingue les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et les récepteurs non-NMDA. La classification de ces récepteurs sera étudiée avec plus de précision dans le chapitre : excitotoxicité glutamatergique. Ici, le BMAA agit préférentiellement sur les récepteurs NMDA. Cette neurotoxine n'est pas capable d'induire la formation d'une dégénérescence neuro-fibrillaire (DNF) sur des neurones en culture (Spencer, 297). Pourtant, on retrouve cette DNF dans les couches du néocortex qui contiennent la plus grande densité de récepteurs NMDA chez l'homme atteint de la maladie de Guam (Morrison, 233). De plus, la composition biochimique des tau-PHF accumulée dans les neurones lors du syndrome de Guam est identique à celle des tau-PHF retrouvée dans la maladie d'Alzheimer (Buée-Scherrer, 42).

Ainsi, la maladie d'Alzheimer et le syndrome de Guam ont des similarités neuropathologiques, mais il existe une différence de répartition des DNF dans les couches corticales. La maladie d'Alzheimer affecte les couches III, V voire VI, le syndrome de Guam affecte les couches III et II. Cette **vulnérabilité cellulaire distincte** suggère des mécanismes physiopathologiques différents mais conduisant à des lésions moléculaires pathologiques très voisines (Hof, 163).

Par ailleurs, une étude plus récente montre que dans certains cas de la maladie de Guam on retrouve un doublet de protéine tau (tau 64 et 69) habituellement retrouvée dans la paralysie supra-nucléaire (Vermesch, 319). Ainsi, cette hétérogénéité biochimique montre également que le processus pathologique du syndrome de Guam est différent de celui de la maladie d'Alzheimer.

2 - L'ALUMINIUM

Une des hypothèses étiologiques de la maladie d'Alzheimer la plus discutée concerne la toxicité de l'aluminium. Plusieurs arguments ont pu attribuer un rôle possible à l'aluminium.

- Des enquêtes épidémiologiques géographiques ont remarqué une coïncidence entre la prévalence de la maladie d'Alzheimer et l'absorption d'eau contenant de l'aluminium (Michel, 225). Mais chez les ouvriers manipulant l'aluminium, les scores des tests cognitifs ne sont pas significativement différents des témoins (Savory, 280).

- La présence d'aluminium dans les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires a été retrouvée dans le cerveau de patients atteints de maladie d'Alzheimer (Candy, 46 ; Perl, 252). Mais la présence d'aluminium n'a pas été retrouvée dans les plaques séniles par d'autres auteurs (Landsberg, 186).

La présence de l'aluminium dans la **dégénérescence neurofibrillaire paraît assez constante** et est retrouvée à l'aide de différentes techniques de mesure (Good, 139). L'injection intracérébrale de sels d'aluminium chez le rat est capable d'induire la formation d'une dégénérescence neurofibrillaire. Mais la structure de ces neurofibrilles diffère de celle observée au cours de la maladie d'Alzheimer : il s'agit de **filaments droits** et non disposés en paires hélicoïdales (Wisniewski, 329, 330). In vitro, l'aluminium est également capable d'induire l'accumulation de structures neurofibrillaires mais reconnues par des anticorps anti-neurofilaments (NF-H et NF-M) (Savory, 280). Cependant, des auteurs suggèrent que l'action de l'aluminium sur les protéines du cytosquelette neuronal pourrait être un événement initial dans la maladie d'Alzheimer, mais ceci demande à être confirmé (Savory, 280).

Cependant, un argument majeur contre le rôle de l'aluminium dans les maladies neurodégénératives est l'encéphalopathie des dialysés par intoxication à l'aluminium dont les lésions ne sont pas celles de la maladie d'Alzheimer. L'**encéphalopathie des dialysés** se caractérise par des **dépôts amyloïdes diffus, sans dégénérescence neurofibrillaire associée**.

Pourtant certains auteurs suggèrent des processus pathologiques communs à partir de travaux sur des cerveaux de patients insuffisants rénaux, en post-mortem : d'une part

l'aluminium peut augmenter la production d'APP, d'autre part l'aluminium pénètre dans les cellules grâce à un transporteur, la transferrine, dont la densité est élevée dans les zones corticales habituellement atteints dans la maladie d'Alzheimer. Ainsi, l'aluminium pourrait potentialiser un processus pathologique au cours de la maladie d'Alzheimer. Mais cette hypothèse demande confirmation (Edwardson, 114).

IV - C. HYPOTHESE INFECTIEUSE

1 - HYPOTHESE VIRALE

La recherche de virus conventionnels dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer s'est avérée négative (Pogo, 256).

2 - ENCEPHALOPATHIES SPONGIFORMES

Des similitudes cliniques et anatomopathologiques entre les encéphalopathies spongiformes et la maladie d'Alzheimer ont été rapportées : il s'agit d'un syndrome démentiel avec sur le plan anatomique, la présence de plaques amyloïdes.

Parmi les encéphalopathies spongiformes, on recense chez l'homme :

- le Kuru, sporadique, transmis par les rites funéraires, pratiquement disparu ;
- la maladie de Creutzfeldt-Jakob, sporadique, de mode de transmission habituellement inconnu, iatrogène dans quelques cas, ou familiale autosomique dominant liée au chromosome 20 ;
- le syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker, à transmission familiale autosomique dominante liée au chromosome 20.

Ces encéphalopathies existent aussi chez l'animal : la scrapie du mouton, l'encéphalopathie spongiforme bovine. (Chesebro, 52).

Mais des différences cliniques, anatomopathologiques ont été montrées.

- **Cliniquement**, il s'agit d'un syndrome démentiel apparaissant après une période d'incubation lente d'environ 10 ans, associée à des troubles neurologiques focaux : signes pyramidaux, extrapyramidaux, des signes cérébelleux prédominants dans la maladie de Gerstmann-Straussler-Scheinker. Des myoclonies sont très fréquentes dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob (Cathala, 47).

- **Anatomiquement**, elles sont caractérisées par une perte neuronale, une gliose, une spongiose neuronale, l'accumulation de SAF (scrapie associated fibers) et de plaques amyloïdes. Ces plaques amyloïdes sont morphologiquement différentes de celles de la maladie d'Alzheimer. Elles ne contiennent pas de β amyloïde mais la protéine PrP^{sc} (Protéase-resistant-Protein - scrapie) (Safer, 276).

Les agents infectieux responsables paraissent être des particules filtrables, dont le pouvoir infectieux résiste aux procédures dégradant les acides nucléiques d'où le nom de **prion**. La protéine du prion est codée par un gène du bras court du chromosome 20 chez l'homme (Oesch, 246).

La PrP^c, isoforme normale (Protéase resistant Protein control) est une glycoprotéine très hydrophobe, ubiquitaire, trans ou extra-membranaire. Son rôle est inconnu. Des modifications post-traductionnelles probables pourraient provoquer des altérations pathologiques, en particulier la formation d'amyloïde (Pagès, 249).

Fait capital, **la maladie d'Alzheimer n'a jamais pu être transmise à l'animal** contrairement aux encéphalopathies spongiformes. Ainsi, un éventuel rôle des prions dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer a été réfutée (Lia, 198).

IV - D. HYPOTHESE IMMUNITAIRE

Elle repose sur des faits cliniques et expérimentaux.

- Chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, on retrouve de façon reproductible des anticorps dirigés contre les cellules hypophysaires (Pouplard-Bartheleix, 257).

- D'autres études montrent une augmentation des protéines de l'inflammation dans le sang et le LCR de patients atteints de la maladie d'Alzheimer comparé aux témoins (Matsubara, 213).

- Certains auteurs ont trouvé une augmentation des cytokines comme le TNF (tumor necrosis factor) dans le sérum de patient souffrant d'une DSTA (Fillit, 121).

Mais les perturbations du système immunitaire sont fréquentes chez les personnes âgées et la spécificité de ces perturbations reste à confirmer.

D'autres auteurs ont suggéré que les **maladies inflammatoires chroniques** s'accompagnaient de **dépôts amyloïdes** dans différents organes, ainsi des substances inflammatoires pourraient provoquer des dépôts amyloïdes dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Leur hypothèse s'appuie sur la découverte de protéines de l'inflammation et de fractions du complément au sein des plaques séniles (Aisen, 3). Différents arguments expérimentaux ont essayé d'étayer cette hypothèse : l'alpha-1 antichymotrypsine et l'alpha 2 macroglobuline sont des composants de la plaque sénile. Ce sont des inhibiteurs des protéases. Leur induction pourrait influencer la voie de dégradation amyloïdogène de l'APP (Bauer, 20).

Les mêmes auteurs ont trouvé la présence d'interleukines 1 et 6 dans les plaques séniles et les neurones, uniquement chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Bauer, 20). Or, l'interleukine 6 augmente la synthèse de l'APP dans les neurones et l'interleukine 1 stimule la synthèse de l'APP dans les cellules endothéliales (Bauer, 20). Nous avons vu que la synthèse accrue de l'APP est la première étape vers la formation des plaques amyloïdes.

Par ailleurs, des auteurs ont montré que la protéine β amyloïde était capable d'activer la voie classique du complément (Aisen, 3). Ces fractions du complément pourraient-êtr e à l'origine d'une destruction neuronale.

Le rôle des cellules immunitaires est moins précisé dans les résultats actuels : les plaques séniles sont entourées de cellules microgliales (Haga, 153). Les cellules microgliales, d'origine monocyttaire, présentent les antigènes de surface associés aux antigènes de classe II aux populations lymphocytaires. En fait, peu de lymphocytes T réagissent peu au contact des cellules microgliales issues de cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Rogers, 269).

Ainsi, même si des stigmates immunologiques et inflammatoires ont été mis en évidence chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, le rôle du système immunitaire reste à situer dans le processus pathologique. De même, l'événement initial qui provoquerait une telle réaction inflammatoire ou immunologique, comme par exemple une altération de la barrière hémato-encéphalique, reste à préciser. Cependant, des études ont montré que la prévalence de la maladie d'Alzheimer est moindre chez les personnes âgées souffrant d'arthrite et traitées par des anti-inflammatoires. Ces mêmes auteurs ont suggéré que la prise et le suivi d'un traitement anti-inflammatoire pouvaient protéger les patients de la survenue d'une maladie d'Alzheimer (Mc Geer, 221).

Ainsi, certains auteurs ont proposé un traitement anti-inflammatoire empirique chez des sujets atteints de maladie d'Alzheimer. Ces auteurs ont constaté une stabilité des scores cognitifs chez les patients traités comparés aux scores des patients sous placebo (Rogers, 268). Ceci serait en faveur d'un rôle non négligeable du processus inflammatoire au cours de la maladie d'Alzheimer.

IV - E. HYPOTHESE VASCULAIRE

Le développement de méthodes de mesure in vivo du métabolisme énergétique cellulaire comme la tomographie par émission de positons (TEP) a permis l'approche des perturbations de ce métabolisme, chez l'homme, au cours de la pathologie démentielle.

Dans la **maladie d'Alzheimer**, la TEP montre une **diminution des valeurs du débit sanguin cérébral** couplé à **une réduction des consommations cérébrales de glucose et d'oxygène** (Frackowiak, 128 ; Haxby, 159). Plusieurs études ont montré un couplage étroit entre le métabolisme énergétique cellulaire et le débit sanguin cortical régional (Devoize, 98). La distribution régionale de ces perturbations n'est pas uniforme. Elles se situent, comme les lésions anatomopathologiques, essentiellement au niveau des cortex associatifs pariétaux et temporaux, s'étendent souvent au cortex frontal, alors que les cortex primaires et les noyaux gris centraux sont relativement épargnés. Ces modifications métaboliques sont fréquemment asymétriques (Salmon, 274). Cependant, la TEP est une technique complexe, coûteuse. Comparativement, la tomographie d'émission cérébrale monophotonique (SPECT) est beaucoup moins onéreuse, d'une utilisation plus facile et donc plus adaptée à la pratique clinique tout en permettant d'obtenir des informations sur le débit sanguin cérébral.

Ainsi, certains auteurs ont suggéré que le SPECT pouvait être un examen sensible pour le diagnostic des DTSA débutantes (Rogers, 271). Mais cette notion a été discutée par d'autres études qui ont montré une dégradation cognitive sans anomalie au SPECT (Cutler, 75).

Par ailleurs, d'autres études ont cherché à établir une corrélation entre la sévérité des signes cliniques et, soit l'extension des zones d'hypoperfusion au SPECT (Phillipot, 254), soit l'intensité de la baisse du flux sanguin cérébral dans les régions cérébrales d'intérêt (Robert, 267).

Or, selon les études, les résultats ne concordent pas. CUTLER et al. montrent une diminution du flux sanguin qui s'accroît sans majoration de l'atteinte cognitive. Par contre,

l'étude de ROBERT et al. (267) montre une corrélation positive entre le déficit cognitif et la sévérité de la baisse du flux sanguin mais uniquement dans les démences évoluées.

D'autres auteurs ont essayé d'établir une corrélation entre la baisse du flux sanguin cérébral et une atteinte cognitive spécifique : une altération prédominante du langage a été corrélée à une hypoactivité pariéto-temporale et frontale gauches, l'apraxie à une hypoactivité pariétale droite, les troubles de l'attention et de la fluence verbale à une hypoactivité frontale (Habert, 148, 149). BURNS et al. (44) obtiennent une corrélation entre un déficit mnésique et la baisse du flux sanguin dans la région temporale. Mais ces résultats sont controversés par d'autres auteurs. CHAWLUCK et al. (51) montrent des troubles du langage en rapport avec des zones d'hypoperfusion très étendues au SPECT. La difficulté de ces dernières études est liée d'une part à une évaluation clinique difficile d'un déficit cognitif spécifique malgré des échelles adaptées, d'autre part au fait que l'exécution d'une fonction cognitive précise nécessite probablement la mise en jeu de plusieurs structures notamment les aires associatives.

Il paraît difficile actuellement de donner au SPECT une valeur d'examen complémentaire pour le dépistage ou le diagnostic des DSTA. La sensibilité du SPECT pour le diagnostic des démences débutantes est à préciser et sa spécificité des zones d'hypoperfusion reste discutée. De même, les modifications hémodynamiques et métaboliques in vivo ne sont pas clairement expliquées. On ignore si elles doivent être considérées comme la cause ou la conséquence du processus dégénératif.

Mais cet examen a l'avantage de montrer que la scission entre la démence dégénérative et vasculaire n'est pas nette. Ainsi, le facteur vasculaire au cours des démences dégénératives ne serait pas négligeable.

La TEP a peut-être un intérêt plus évident pour l'approche des mécanismes physiopathologiques du processus dégénératif au cours de la maladie d'Alzheimer.

Les anomalies biochimiques découvertes au cours de la maladie d'Alzheimer ont incité des auteurs à établir un suivi de la dégénérescence cholinergique cérébrale et d'étudier la réponse aux agents thérapeutiques comme la TACRINE (tétrahydroaminoacridine), inhibiteur de l'acétylcholine-estérase. Quoique l'efficacité clinique de la tacrine soit controversée (Eagger, 113), elle a reçu récemment l'autorisation pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Ainsi, ces auteurs ont proposé de fournir des images en temps réel, de la distribution tissulaire de la radioactivité d'un ligand marqué, permettant une localisation quantitative d'une fonction neurochimique dans le cerveau vivant.

En fait, plusieurs ligands du système cholinergique n'ont pas montré une spécificité suffisante ou ne variaient pas de façon significative chez les patients : que ce soit [^{11}C] choline, précurseur de l'acétylcholine, divers ligands des récepteurs muscariniques comme [^{11}C] nicotine (Nordberg, 241) ou des ligands pour l'acétyl-cholinestérase, [^{11}C] MTHA [méthyl-tacrine], [^{11}C] PHY (physostigmine) (Tativian, 310).

IV - F. HYPOTHESE NEUROCHIMIQUE

1 - THEORIE CHOLINERGIQUE

Certains auteurs admettent que l'altération des fonctions mnésiques et le classique syndrome aphaso-apraxo-agnosique sont respectivement dus au dysfonctionnement de la région hippocampique et du cortex associatif du carrefour pariéto-temporo-occipital au cours de la maladie d'Alzheimer.

Or, les stigmates histopathologiques témoins de la destruction cellulaire sont répartis dans le néocortex associatif, l'hippocampe mais également dans des structures sous-corticales comme le thalamus. Une destruction des systèmes de neurones sous-corticaux cholinergiques, notamment le noyau basal de Meynert, noradrénergiques et sérotoninergiques est aussi reconnue (McDuff, 220). Une perte cellulaire importante est habituellement reconnue au sein

des noyaux cholinergiques (Price, 258). D'après ARENDT et al. (8), l'atteinte du noyau basal de Meynert, qui assure l'innervation cholinergique du néocortex, ainsi que celle des noyaux septaux et de la bandelette diagonale qui assure l'innervation cholinergique de l'hippocampe, précède les lésions corticales.

Or, l'implication d'une déficience cholinergique centrale dans la détérioration intellectuelle a été reconnue d'après des arguments expérimentaux et cliniques :

- des anomalies comportementales sévères témoignant d'altérations cognitives complexes incluant des troubles de la mémoire sont observées après lésion du septum ou de la substance inominée chez le rat (Dubois, 110).

- la mémoire intermédiaire est altérée chez les sujets normaux après l'administration d'anticholinergiques (Drachman, 106).

Ainsi, l'atteinte des neurones cholinergiques à destinée corticale, pourrait être responsable des désordres cognitifs observés dans la maladie d'Alzheimer. **Mais le degré d'atteinte responsable de ces troubles est encore incertain.** Des auteurs ont suggéré que la destruction lente et progressive des neurones cholinergiques à destinée corticale s'effectue en deux phases successives (Agid, 2) :

- la perte neuronale reste d'abord modérée et asymptomatique. Une transmission cholinergique corticale normale est maintenue, par l'hyperactivité des neurones cholinergiques restants, ceux qui sont épargnés par le processus pathologique, puis par hypersensibilité des sites récepteurs cholinergiques post-synaptiques,

- après un certain temps d'évolution, la destruction des neurones cholinergiques dépasse un seuil de dénervation, au-delà duquel les premiers troubles cognitifs apparaissent. Les ajustements synaptiques ne sont plus suffisants pour compenser la perte neuronale. A ce stade, les anticholinergiques provoquent des états confusionnels, en raison de la dénervation cholinergique présynaptique aggravée par le blocage des récepteurs cholinergiques post-synaptiques.

Cette dégénérescence neuronale d'une population neuronale déterminée pourrait témoigner soit de l'existence de cibles génétiquement déterminées, soit de modifications acquises sous l'influence d'agents pathogènes externes.

Le problème soulevé par cette hypothèse est de savoir si l'altération primaire siège au niveau des neurones sous-corticaux, en particulier le noyau de Meynert pour se répercuter secondairement au niveau du cortex ou bien si l'altération initiale affecte le cortex conduisant à une dégénérescence cholinergiques (Appel, 7). Ces mêmes auteurs pensent qu'un circuit réverbérant pathogène sous-cortico-cortical ou cortico-sous-cortical est créé, et conduit très probablement à une progression rapide du processus pathologique.

Il est important de rappeler que toutes les voies neurochimiques sont atteintes au cours de la maladie d'Alzheimer et non uniquement les neurones cholinergiques, ce qui laisserait à penser d'un point de vue neurochimique qu'un processus étiopathogénique diffus et non sélectif, associé au vieillissement pourrait être à l'origine des lésions neuropathologiques observées.

2 - THEORIE GLUTAMATERGIQUE

Des travaux sont en faveur d'une altération des voies glutamatergiques chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. **Cette altération peut concerner une interruption soit présynaptique, soit post-synaptique sans que l'on sache si elles sont primitives ou secondaires.**

L'étude des **altérations pré-synaptiques** se fait par mesure du taux de glutamate et par mesure des sites de recapture au niveau du cortex et de l'hippocampe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

L'étude des **altérations post-synaptiques** concernent la répartition, la densité des récepteurs glutamatergiques post-synaptiques NMDA et non-NMDA.

Des travaux ont montré que les concentrations glutamatergiques ne sont pas diminuées dans le cortex, ni dans l'hippocampe de sujets atteints de la maladie d'Alzheimer (Mc Clure, 219).

D'autres travaux ont montré une perte des sites de recapture pré-synaptique au niveau du cortex et de l'hippocampe chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Chalmers, 48). Or, une perte des transporteurs pré-synaptiques associée à une libération normale de glutamate peut augmenter l'excitotoxicité post-synaptique (Greenamyre, 142). Par ailleurs, une hétérogénéité des sites de recapture a été retrouvée d'après une étude pharmacologique sur des fragments biopsiques post-mortem chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Cette hétérogénéité est retrouvée dans des zones vulnérables, l'hippocampe et le cortex associatif, comparée aux zones épargnées habituellement par le processus pathologique (Dodd, 101).

Les études expérimentales montrent également des **dysfonctions post-synaptiques**.

GREENAMYRE et al. (143, 144) ont montré une perte des récepteurs NMDA dans le néocortex de patients atteints de maladie d'Alzheimer, comme dans l'hippocampe.

La diminution des récepteurs glutamatergiques post-synaptiques dans le cortex et l'hippocampe pourrait être liée à la **perte des neurones** qui contiennent ces récepteurs, par un mécanisme excitotoxique car le glutamate est capable d'induire une mort neuronale (Choi, 55, 56) médiée par les deux types de récepteurs glutamatergiques. Par ailleurs, la perte des récepteurs post-synaptiques pourrait également être liée à la **réduction de l'arbre dendritique** des neurones corticaux et hippocampiques. Au cours de la maladie d'Alzheimer, on peut observer une diminution de l'arbre dendritique des neurones corticaux (Mehraien, 223), associée à une prolifération dendritique anormale (Ihara, 167). Sur des neurones en culture, l'application de glutamate peut reproduire ces modifications dendritiques (Smith, 296).

D'autres arguments expérimentaux ont étayé une hypothèse excitotoxique.

Les plaques séniles et les lésions de dégénérescence neurofibrillaire sont réparties le long des voies glutamatergiques (Pearson, 250 ; Rogers, 270).

Pourtant une étude récente a montré que la perte neuronale et la concentration des stigmates histopathologiques de la maladie d'Alzheimer siégeaient dans le cortex entorhinal, le subiculum et la région CA1, alors que gyrus denté et la région CA3 étaient épargnées (Hyman, 166). Or, les régions lésées contiennent peu de récepteurs glutamatergiques. **Ainsi, la répartition des récepteurs glutamatergiques ne conditionne pas la répartition des lésions neuronales retrouvées dans la maladie d'Alzheimer.** Mais les travaux de MATTSON et al. (215) ont suggéré que l'excitotoxicité glutamatergique pouvaient s'exercer sur des populations neuronales plus sensibles à cette action excitotoxique. Ces auteurs ont exposé les différentes régions hippocampiques à des doses toxiques de glutamate. Les cellules pyramidales de la région CA1 sont vulnérables mais les cellules pyramidales de la région CA3 et les cellules du gyrus denté sont résistantes à cette influence excitotoxique.

Ainsi, la neurotoxicité glutamatergique peut contribuer à la répartition et à la sévérité des lésions de la maladie d'Alzheimer dans des populations neuronales qui sont ou sont devenues plus vulnérables à l'action excitotoxique glutamatergique.

Nous reviendrons ultérieurement sur la relation excitotoxicité - maladie d'Alzheimer qui est à la base de notre travail expérimental.

3 - AUTRES NEUROTRANSMETTEURS

D'autres lésions biochimiques pourraient être impliquées dans la genèse des troubles cognitifs d'un syndrome démentiel.

a) Les catécholamines

La Noradrénaline (NA)

Il existe des anomalies dégénératives des noyaux noradrénergiques du locus cœruleus, notamment dans les formes sévères à début précoce de la maladie d'Alzheimer (Mann, 206 ; Bondareff, 30). Il existe également une diminution des marqueurs centraux de la NA mais les différentes études ne retrouvent pas d'anomalies ni significatives ni reproductibles des récepteurs noradrénergiques centraux dans les DTA. (Berger, 25).

Un grand nombre d'études ont rapporté des facilitations ou au contraire des altérations des processus mnésiques pour respectivement des agonistes ou des antagonistes NA. Mais, très souvent, ces résultats sont contradictoires. Par exemple, pour certains auteurs, la clonidine (agoniste α_2) améliore les performances mnésiques des singes âgés, mais ces résultats sont controversés par d'autres auteurs (Davis, 84).

Par ailleurs, une augmentation de l'activité de la monoamino-oxydase B (MAO-B) a été rapportée dans certaines régions cérébrales de la DTA. Or, un essai clinique contrôlé a montré un effet favorable de la selegiline (DEPRENYL), IMAO-B, sur les troubles mnésiques de personnes atteints de maladie d'Alzheimer (Tariot, 309). Ce résultat reste à confirmer.

La Dopamine (DA)

Le rôle éventuel de la transmission dopaminergique striatale dans la genèse des troubles cognitifs est tiré de deux arguments cliniques :

- une relation significative a été mise en évidence entre l'altération de performance à des tests de mémoire, d'orientation visuospatiale et la bradykinésie, symptôme connu pour résulter de la dégénérescence sélective de la voie dopaminergique nigro-striatale (Mortimer, 234).

- un certain nombre d'altérations semblent être améliorées chez le Parkinsonien par la prise de L-dopa (Ruberg, 273), mais cet argument est réfuté par d'autres auteurs qui attribuent

cette amélioration à une réaction d'éveil (Marsh, 207). Ainsi, même si des auteurs ont proposé d'assimiler certains symptômes de la maladie d'Alzheimer à un trouble dopaminergique, et d'établir un parallélisme entre les troubles cognitifs au cours d'une maladie de Parkinson et de la maladie d'Alzheimer, des auteurs ont montré que les médicaments dopaminergiques (précurseurs comme la L-dopa ou agonistes comme la bromocryptine) ont engendré des syndromes confusionnels ou hallucinatoires de patients atteints d'une DTA (Rascol, 262).

La Sérotonine (5HT)

Une dégénérescence des noyaux sérotoninergiques des noyaux du raphé, une diminution du nombre des récepteurs corticaux et hippocampiques et un déficit en 5HT existent dans le cerveau de patients atteints de maladie de DTA (Berger, 25).

Chez l'homme, les effets mnésiques des agonistes ou antagonistes sérotoninergiques sont mal connus et les résultats des études sont contradictoires. De rares essais cliniques utilisant un précurseur de la sérotonine, le tryptophane, ou un inhibiteur de sa recapture, la zimelidine, chez les patients souffrant d'une DTA n'ont pas été probants (Cutler, 77).

Les résultats actuels concernant l'action des catécholamines sur les processus cognitifs, en particulier mnésiques, demeurent encore parcellaires et contradictoires.

b) Les acides aminés

Le Glutamate

Nous avons vu l'existence probable de perturbations des voies glutamatergiques pré ou post-synaptiques au cours de la maladie d'Alzheimer. Or, les acides aminés excitateurs sont impliqués dans le développement et la plasticité synaptique, la mémoire et l'apprentissage avec un rôle prépondérant des récepteurs NMDA. (Greenamyre, 145).

Sur des modèles de neurones hippocampiques en culture, les antagonistes NMDA bloquent le LTP (long term potentiation), impliqué dans les processus de mémorisation (Collindrige, 63). Ces mêmes antagonistes troublent l'apprentissage chez les rats (Morris, 232). Ainsi, les

recherches actuelles essaient d'établir un effet thérapeutique qui modulerait l'action excitotoxique du glutamate, sans engendrer ou aggraver des troubles mnésiques chez les personnes souffrant d'une DTA débutante (Lowlor, 202).

Le GABA (acide gamma aminobutyrique)

C'est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. 30 % des synapses centrales sont GABAergiques (Hammond, 156).

Son rôle dans les processus mnésiques est très mal connu. Il est suggéré par des arguments indirects :

- les benzodiazépines qui se fixent sur les récepteurs GABA, possèdent des propriétés amnésiantes,

- les récepteurs gabaergiques et les marqueurs présynaptiques seraient diminués dans les DTA (Montjoy, 229). Cette diminution du nombre de R GABA pouvant expliquer pour certains auteurs, un pouvoir excitotoxique accru du glutamate dont les récepteurs peuvent être colocalisés avec ceux du GABA sur une même cellule (Collindridge, 64).

Par ailleurs, l'utilisation d'antagonistes GABAergiques dans les essais cliniques concernant des cas de DTA, est encore un échec (Mohr, 227).

c) Les neuropeptides

Le taux de plusieurs peptides est significativement abaissé dans le cortex de patients atteints de la maladie d'Alzheimer :

- la somatostatine diminue de façon très reproductible dans le cerveau des DTA (Davies, 82).

- les autres neuropeptides sont diminués : le neuropeptide Y (Kowall, 181), le CRF (Cortisol releasing factor) (Whitehouse, 327) et la substance P (Beal, 22).

Le rôle des ces déficiences peptidiques corticales est inconnu, encore que la diminution de leurs taux dans plusieurs processus démentiels suggère que ce dysfonctionnement neuronal pourrait être un des facteurs contribuant à l'apparition des troubles cognitifs quelle qu'en soit la nature.

Chez l'animal, quelques essais thérapeutiques avec l'ATCH ou son analogue synthétique ORG2766, la vasopressine ou ses analogues synthétiques montrent une amélioration des comportements mnésiques. Chez l'homme, ces essais sont encore négatifs (Rascol, 262).

Il convient de replacer l'hypothèse neurochimique des démences à sa juste place, c'est-à-dire celle d'une hypothèse physiopathologique parmi les autres hypothèses énoncées. Les échecs des traitements neurochimiques symptomatiques montrent que l'hypothèse neurochimique n'est pas exclusive.

La réalité clinique pratique oriente vers une pluralité des formes débutantes de la maladie d'Alzheimer. Quels sont les symptômes privilégiés à traiter pour enrayer la progression de la maladie ?

Et doit-on orienter la neuro-pharmacologie vers un autre concept que celui d'une carence ou d'un défaut de neurotransmission ?

V - PATHOLOGIE MOLECULAIRE

Nous nous proposons de développer dans ce chapitre les mécanismes physiopathologiques qui pourraient conduire à la formation des plaques amyloïdes et de la dégénérescence neurofibrillaire (ou formation des PHF).

V - A. PLAQUE β AMYLOÏDE

La protéine β amyloïde a un rôle dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer. Un consensus actuel s'accorde sur le fait que le dépôt amyloïde est nécessaire mais n'est pas le facteur suffisant pour expliquer la pathogénie de la maladie d'Alzheimer.

. La présence de dépôts amyloïdes entourés de terminaisons nerveuses dystrophiques est une des caractéristiques histopathologiques de la maladie d'Alzheimer. Ces lésions sont particulièrement abondantes dans le cortex associatif.

Or, une objection fréquemment retrouvée est que ces plaques amyloïdes sont retrouvées chez les personnes âgées sans troubles cognitifs. Mais dans ce cas, les plaques sont diffuses, ne sont pas entourées de terminaisons axonales dystrophiques ou contenant des PHF.

. Par ailleurs, des arguments génétiques ont renforcé l'hypothèse d'un rôle prépondérant des dépôts β amyloïde dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer.

Il a été possible de localiser le gène de l'APP, précurseur de la protéine β amyloïde, sur le chromosome 21. Or, les trisomiques présentent des lésions histologiques identiques à celles de la maladie d'Alzheimer et la présence d'une copie supplémentaire du gène de l'APP a pour

conséquence une augmentation de la synthèse de l'APP (Tanzi, 307). Des auteurs ont ainsi suggéré que la surexpression de l'APP pouvait être à l'origine des dépôts β amyloïde (Goldgaber, 138 ; Kang, 173).

D'autre part, le gène de l'APP coségrège avec un autre gène, marqueur d'une transmission familiale de la maladie d'Alzheimer à début précoce. Et parmi ces formes familiales, des mutations de l'APP seraient responsables d'un métabolisme anormal de l'APP, favorisant la voie catabolique amyloïdogène (Van Broeckhoven, 317).

. D'autres travaux ont montré que la protéine β amyloïde elle-même était impliquée dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer.

Sur des cellules en culture, le peptide amyloïde ne semble pas être toxique, mais lorsqu'il forme des agrégats, le peptide amyloïde tue rapidement les neurones (Mattson, 216). **Il semble donc que la production du peptide amyloïde ne soit pas le seul facteur à contrôler, encore faut-il éviter l'agrégation du peptide amyloïde.** Parmi les facteurs susceptibles de provoquer l'agrégation du peptide β amyloïde, différents substances ont été colocalisées avec le peptide β amyloïde dans les plaques séniles.

Une des dernières hypothèses actuelles concerne l'Apo E4. STRITTMATER et al. (303) suggère que l'oxydation de l'apo E4 favorise la formation d'un complexe Apo E / β amyloïde, présent dans les plaques séniles.

On trouve également des métaux comme l'**aluminium** sous forme d'aluminosilicates, qui peuvent indure l'agrégation du peptide amyloïde. Du fer est également présent. In vitro, le fer générateur de radicaux libres est capable de produire l'agrégation du peptide amyloïde (Dyrks, 112).

. D'autres auteurs ont suggéré que la protéine β amyloïde pouvait potentialiser le rôle neurotoxique d'autres agents pathogènes.

- La protéine β amyloïde peut activer **la voie classique du complément**. Les fonctions activées du complément peuvent léser la membrane neuronale (Aisen, 3).

- La libération de la protéine β amyloïde hors des cellules conduirait, par fragmentation, à **la formation de radicaux libres**. Ces dérivés toxiques peuvent attaquer les membranes neuronales mais également peuvent déclencher l'agrégation de la protéine β amyloïde au sein des lésions (Hensley, 162).

- La protéine β amyloïde peut **potentialiser l'excitotoxicité glutamatergique**. Des cultures de neurones humains en présence de fragments de β amyloïde deviennent plus sensibles à l'action excitotoxique du glutamate (Mattson, 216). La protéine β amyloïde peut altérer l'homéostasie calcique lors de la lipoperoxydation, rendant les neurones plus vulnérables à l'action du glutamate (Mattson, 216). Par ailleurs, des fragments de la β amyloïde peuvent également inhiber la recapture du glutamate par un blocage non compétitif des sites de recapture (Westphalen, 326).

Bien que l'apparition de dépôts amyloïdes diffus soit la première lésion à apparaître, pour certains auteurs **la chronologie de la formation des plaques séniles et la dégénérescence neuro-fibrillaire reste indéterminée**. Par ailleurs, même si la neurotoxicité de la protéine β amyloïde est reconnue, on ignore encore si le dépôt amyloïde est une cause ou une conséquence du processus pathologique. Des facteurs toxiques libérés par les cellules gliales ou les neurones en voie de dégénérescence pourraient agréger les fragments de β amyloïde, qui deviendraient eux-mêmes toxiques pour les neurones, aggravant la dégénérescence neuronale.

V - B. LA DEGENERESCENCE NEUROFIBRILLAIRE (DNF), Tau-PHF

Une des particularités ultrastructurales du neurone est de renfermer dans son cytoplasme un réseau très important de filaments. Les filaments du cytosquelette sont des polymères de protéines qui forment un réseau tridimensionnel, structurant ainsi les différentes parties du neurone : le soma, les dendrites, l'axone. On distingue trois principaux filaments :

- les microfilaments, polymère formés d'une double hélice d'actine ; - les filaments intermédiaires ou neurofilaments, formés de trois polypeptides fibreux, organisés par endroit en superhélice ; - les microtubules, formés de 13 rangs de polymères de tubuline, hétérodimère $\alpha\beta$ (Hammond, 157).

Les microtubules et les microfilaments sont des polymères labiles et dynamiques capables de se polymériser et de se dépolymériser très rapidement, alors que les neurofilaments sont plus stables. Les microtubules et les neurofilaments servent de support aux transports axonaux rapides antérogrades et rétrogrades.

Des protéines sont associées aux microtubules et appelées MAPs (microtubule associated proteins). Elles jouent un rôle moteur dans ces transports axonaux (Hammond, 157). **Parmi les MAPs figure la protéine tau** (Kosik, 178). La protéine tau est une protéine de 50 000 à 64 000 daltons codée par un seul gène sur le bras long du chromosome 17 (Nerve, 240). Chez l'homme, six isoformes des protéines tau, issues d'épissage alternatif sont normalement présentes dans les neurones matures (Sautière, 279).

Les protéines tau ont plusieurs rôles physiologiques importants. Elles jouent un rôle dans le développement axonal (Caceres, 45). In vitro, elles participent à l'assemblage des microtubules et en se liant aux microtubules, elles contribuent à la formation et à la stabilisation d'un réseau de microtubules (Cleveland, 61 ; Scott, 286 ; Drubin, 107). Les protéines tau peuvent être phosphorylées in vitro par plusieurs protéines kinases (Brion, 35). Certains auteurs ont montré in vitro que la protéine phosphorylée était moins capable

d'assembler les microtubules par rapport à la forme non phosphorylée (Lindwall, 199). Ainsi la protéine tau hyperphosphorylée pourrait troubler le transport axonal et perturber le métabolisme cellulaire.

La protéine tau est le constituant majeur des PHF. Dans le cerveau de patients atteints de maladie d'Alzheimer, un triplet de protéines tau de masse moléculaire plus élevée est détectée en plus des protéines tau normales (Flament, 122, 123, 124 ; Sautière, 278). Cette élévation de poids moléculaire serait due à une phosphorylation. Ces protéines tau sont appelées tau-PHF ou A68 (Tang, 306). Ainsi, la protéine tau-PHF porte des épitopes spécifiques qui sont détectés par des anticorps dont la fixation dépend de l'état de phosphorylation du site (Flament, 122, 123, 124 ; Goedert, 136, 137 ; Lee, 188 ; Sautière, 278). Des études post-mortem ont montré que ces anticorps se fixent spécifiquement sur les tau-PHF dans le cerveau de patients atteints de maladie d'Alzheimer, comparé aux témoins (Flament, 122 ; Goedert, 136).

Il n'existe pas actuellement de méthode de diagnostic non invasive pour visualiser et caractériser les lésions élémentaires, plaques séniles et DNF, chez les patients suspects de maladie d'Alzheimer. Ceci explique l'intérêt d'élaborer des modèles cellulaires pour reproduire des lésions identiques à celles de la maladie d'Alzheimer. L'avantage de ces modèles est une mise en place facile et reproductible.

De nombreux travaux expérimentaux ont permis d'établir un lien entre la pathologie moléculaire de la protéine Tau et l'excitotoxicité glutamatergique.

- L'application de glutamate sur des cultures de neurones peut induire la formation de structure filamentaire proche des PHF observés dans la maladie d'Alzheimer (De Boni, 87).

- Sur des cultures de neurones corticaux de rat, le glutamate est capable d'induire une augmentation de l'immunomarquage de la protéine tau, reconnue par un anticorps reconnaissant un épitope phosphorylé de tau-PHF, l'anticorps AT8 (Sindou, 293).

- Sur des cultures de neurones corticaux de rat, l'application de glutamate induit une accumulation de la protéine tau marquée par l'anticorps anti-tau 2, indépendant de l'état de phosphorylation de la protéine tau. Cette augmentation de l'immunomarquage de la protéine tau est glutamate-dose dépendante (Sindou, 292).

Or, l'augmentation de cet immunomarquage peut provenir soit d'une meilleure disponibilité des sites antigéniques, soit d'une redistribution de la protéine des axones vers le corps cellulaire, soit d'une augmentation de la synthèse de la protéine tau sous l'influence excitotoxique. **Notre travail se propose d'étayer cette dernière hypothèse.**

VI - MODELE D'ETUDE DE L'ACCUMULATION DE LA PROTEINE TAU LIEE A L'EXCITOTOXICITE

VI - A. EXCITOTOXICITE GLUTAMATERGIQUE

Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur du système nerveux central (SNC). Il est néanmoins capable d'induire une mort neuronale. **Nous nous proposons d'étudier l'effet toxique du glutamate sur une des protéines de structure neuronale : la protéine tau.**

1 - GLUTAMATE : NEUROTRANSMETTEUR EXCITATEUR

Les neurones glutamatergiques sont très nombreux et répartis dans tous le SNC (Fonnum, 127). Ces voies glutamatergiques ont été mises en évidence grâce à

l'immunocytochimie et par la méthode de fixation de radioligands (fixations de D-aspartate radioactif sur les sites de recapture).

a) La synthèse du glutamate

Le principal précurseur du glutamate est la glutamine. La glutamine est transformée en glutamate par la glutaminase au niveau des terminaisons axonales. Le glutamate libéré dans la fente synaptique est recapté par les cellules gliales où la glutamine synthétase transforme le glutamate en glutamine qui sera ensuite captée par les terminaisons axonales.

La synthèse du glutamate peut également s'effectuer à partir du cycle de Krebs où l' α -céto-glutarate est transaminé en glutamate.

b) La libération synaptique

Le glutamate est libéré dans la fente synaptique à une concentration de $10 \mu\text{m}$ (Bradford, 34). Cette libération est Ca^{++} -dépendante.

c) Le système de recapture

Il est glial et neuronal par un même système de transport à haute affinité. C'est le principal mécanisme d'inactivation.

2 - LES RECEPTEURS GLUTAMATERGIQUES

Les récepteurs du glutamate se distinguent par leurs propriétés pharmacologiques et leur structure moléculaire. Ils sont classés en 2 catégories :

- **3 sont des récepteurs canaux** dont l'organisation générale se rapproche de celle du récepteur nicotinique de l'acétylcholine.

Ce sont des glycoprotéines formées de 5 sous-unités. Cette structure oligopentamérique délimite un canal ionique perméable aux cations $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$. Ces récepteurs canaux sont des canaux ouverts par la fixation d'un ligand sur le site récepteur.

- **des récepteurs métabotropiques** liés soit au métabolisme du phosphatidylinositol, soit au métabolisme de l'ATP (adénosine tri-phosphate) par l'intermédiaire d'une protéine G membranaire (Pin, 255). Les récepteurs liés aux protéines G ont une structure tridimensionnelle à sept passages trans-membranaires, qui ne délimite pas un pore aqueux. Un récepteur métabotropique stimulé par la fixation d'un ligand, peut activer plusieurs protéines G qui, à leur tour, moduleront directement ou indirectement (via un second messager) l'ouverture de canaux ioniques.

Les récepteurs métabotropiques glutamatergiques modulent également l'activité des récepteurs ionotropiques glutamatergiques (Betz, 27 ; Schoeff, 283).

a) Approche pharmacologique et physiologique

1) Les récepteurs canaux glutamatergiques

Ces récepteurs ont classiquement :

- 1 site de fixation pour le neurotransmetteur endogène ou le ligand de synthèse : site de fixation compétitif
- 1 canal ionique avec un site de fixation non compétitif
- des sites de régulation allostérique qui modifient la cinétique d'ouverture et de fermeture du canal.

Ces récepteurs sont activés par des ligands endogènes : L-glutamate, L-aspartate et L-homocystéate.

L'utilisation d'agonistes et d'antagonistes spécifiques a permis de donner une classification pharmacologique des différents récepteurs canaux glutamatergiques. On distingue :

- les récepteurs activés par le NMDA ou N-méthyl D-aspartate (récepteurs NMDA)

- les récepteurs insensibles au NMDA mais activés par l'AMPA (acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique) et le kainate (récepteurs non NMDA ou récepteurs AMPA-kainate).

Ces composés de synthèse définis par leur sélectivité et leur affinité ont permis d'établir la classification suivante :

	R-NMDA	R-AMPA	R-KAINATE
Agoniste			
<i>Sélectivité décroissante</i>	NMDA Iboténate Homocystéate Aspartate	AMPA Quisqualate Donoate Glutamate	Kainate Donoate
<i>Affinité décroissante</i>	Glutamate Homocystéate ASP NMDA ADCP	Quisqualate AMPA Glutamate Kainate	Donoate Kainate Quisqualate Glutamate AMPA
	NMDA		non-NMDA
Antagoniste	APV APH		CNQX DNQX GDEE

Le récepteur NMDA est un récepteur-canal perméable aux cations monovalents mais aussi aux ions Ca^{++} (récepteur canal cationique non sélectif).

le canal NMDA est bloqué par les ions Mg^{++} extracellulaires à des concentrations physiologiques. Plus le gradient électrique augmente, plus les ions Mg^{++} sont attirés vers

l'intérieur de la membrane chargée négativement. C'est pourquoi le blocage des canaux NMDA par les ions Mg^{++} est sensible au voltage (Nowack, 242). Cette propriété est importante à considérer : le glutamate entraîne une dépolarisation peu importante si les neurones sont polarisés, intense et prolongée si la membrane est dépolarisée. Ainsi, la sensibilité des récepteurs NMDA au voltage est à l'origine de phénomène de type régénératif : la potentialisation à long terme (ou LTP).

Les cations divalents Zn^{++} diminuent également le courant du récepteur NMDA par blocage rapide du canal (Westbrook, 325).

En dehors du blocage du canal par les ions divalents, il existe des antagonistes non compétitifs des récepteurs NMDA tel que le MK801 qui se lie à l'intérieur du canal avec une haute affinité (Lodge, 200). Il existe également des antagonistes sélectifs et compétitifs du récepteur NMDA tel que l'APV (2 amino 5 phosphonovalerate) (Davies, 81). De plus, sur les récepteurs NMDA, on a montré la présence de sites de régulation allostérique.

- Site de la glycine : les enregistrements en patch-clamp (configuration outside out) confirment que la glycine potentialise la réponse NMDA en augmentant la fréquence d'ouverture des canaux NMDA. Pour certains, la glycine agirait comme co-agoniste au niveau du complexe récepteur (Klechner, 176). Pour d'autres, le principal effet de la glycine serait la prévention de la désensibilisation qui apparaît lors de l'application prolongée d'un agoniste NMDA. La glycine n'empêcherait pas cette désensibilisation mais accélérerait considérablement la récupération (Mayer, 217).

- Les autres sites de régulation : sites des polyamines (Ranson, 259), site redox et sites de phosphorylation (Tang, 306).

Les récepteurs non-NMDA sont séparés en deux groupes :

- les canaux activés par le quisqualate et l'AMPA
- les canaux activés par le kainate.

Ces deux types de canaux présentent des caractéristiques de sensibilité au voltage et de perméabilité similaire (Cotman, 68). Ils sont perméables aux cations monovalents, peu perméables aux ions Ca^{++} . Leur conduction ne présente qu'une faible sensibilité au voltage. Ces canaux non-NMDA impliqués dans la composante précoce de la dépolarisation post-synaptique.

2) Récepteurs glutamatergiques métabotropiques

Les récepteurs métabotropiques sont des récepteurs à sept passages transmembranaires, couplés à une protéine G. Actuellement, 8 gènes codant pour ces récepteurs ont été clonés (Pin, 255).

Ces récepteurs métabotropiques sont classés en **trois groupes** selon leurs séquences d'homologie, leurs mécanismes de transduction du signal, et leur pharmacologie (Pin, 255).

Le **premier groupe** contient les récepteurs mGluR1 et mGluR5 liés au métabolisme du phosphatidylinositol diphosphate (PIP2) par l'intermédiaire d'une protéine G. Le PIP2 est clivé par la phospholipase C phosphatidylinositol triphosphate (IP3) et diacylgcérol (DAG).

Le **deuxième groupe** (mGluR2 et mGluR3) ainsi que le **troisième groupe** (composé des récepteurs mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8) sont couplés négativement à l'adénylcyclase, réduisant ainsi la concentration en AMPc.

Auparavant, les récepteurs métabotropiques étaient différenciés des récepteurs ionotropiques par la fixation d'un ligand compétitif spécifique aux récepteurs métabotropiques : le trans-ACPD : trans A aminocyclopentane-1,3 acide dicarboxylique.

La découverte de ligands affins et spécifiques des différents sous-types de récepteurs métabotropiques a permis d'établir la classification suivante :

Récepteurs mGluR	Agonistes	Antagonistes
Groupe I mGluR1, mGluR5	Quisqualate > Glutamate ≥ Ibotenate > L-CCG-1 > (1S, 3R)-ACPD Inactif : DCG-IV and (1S, 3S)-ACPD	MCPG
Groupe II mGluR2, mGluR3	DCG ≥ L-CCG-1 > Glutamate > (1S, 3R)-ACPD > 4C3HPG ≥ Ibotenate > Quisqualate	MCPG MCCG (?)
Groupe III mGluR4, mGluR6 mGluR7, mGluR8	L-AP4 > L-SOP > Glutamate > Ibotenate > Quisqualate > (1S, 3R)-ACPD	MCPG (?) MAP4 (?)

(?) : La moyenne des effets de ces composés sur les récepteurs clonés est actuellement rapportée à des effets physiologiques expérimentaux.

Abréviations : L-CCG-1 : 2-carboxycyclopropyl-glycine ; ACPD : 1-amino-cyclopentane-1,3-dicarboxylate ;

DCG-4 : 2-(2,3-dicarboxycyclopropyl)-glycine ; 4C3HPG : 4-carboxy-3-hydroxyphénylglycine ;

L-AP4 : L-2-amino-4-phosphonobutyrate ; L-SOP : L-serine-O-phosphate ;

MCPG : α -methyl-4-carboxyphenylglycine

b) Approche par la biologie moléculaire

Les gènes codant les différentes sous-unités des récepteurs glutamatergiques ont été clonés.

- Les **récepteurs NMDA** sont des hétéropentamères et résultent de l'assemblage de 2 sous-unités NR1 et de 3 sous-unités NR2 ; les sous-unités NR2 étant elles-mêmes subdivisées en 4 groupes NR2A-NR2B-NR2C-NR2D (Barnes, 18). Les propriétés fonctionnelles du récepteur NMDA dépendent de l'assemblage des différentes variétés de sous-unités R2 associées aux 2 sous-unités NR1 (Ishii, 168).

- Les **récepteurs AMPA et Kainate** : Les récepteurs sont formés par 2 types de protéines désignées Glu R1 - 7 et Ka 1-2. Les récepteurs AMPA sont des hétéropentamères formés de 2 sous-unités Glu R1 associées à des isoformes variables des sous-unités Glu R2, 3 et 4. Les récepteurs Kainate sont des hétéro ou homopentamères, formés de sous-unités Ka et par différentes combinaisons des sous-unités Glu R 5, 6, 7 (Barnes, 18).

- **Les récepteurs métabotropiques** : Ils peuvent être composés de 8 protéines différentes nommées mGlu R1 à 8 (Pin, 255). Les études de recombinants ont permis d'établir une diversité fonctionnelle : in vitro, Glu R1 et R5 augmentent le métabolisme d'IP3, ce qui conduit à une augmentation du Ca^{++} intracellulaire (Ohishi, 247). D'autres auteurs ont montré que Glu R2 ou R3 inhibait la formation d'AMPc (Nakajima, 237).

Après la transcription des gènes, **les ARNm des différentes sous-unités peuvent subir différentes transformations au cours de leur maturation** : épissage alternatif ou modification biochimique post-transcriptionnelle (ou editing).

- Au niveau du récepteur AMPA, il existe une séquence flip-flop avant l'exon 4. Par épissage alternatif on obtient deux ARNm différents. Cet épissage est responsable d'un changement de sensibilité du récepteur : flop produit une désensibilisation plus rapide que flip.
- Les sous-unités Glu R1, 3, 4 possèdent une glutamine. Elles sont perméables au Ca^{++} . Les sous-unités Glu R2 possèdent une arginine et sont imperméables au Ca^{++} . Au cours de la maturation de l'ARNm de Glu R2, il y a un editing de l'ARNm. Ainsi les récepteurs AMPA qui contiennent une sous-unité Glu R2 deviennent imperméables Ca^{++} (Barnes, 18).

3 - LA DEGENERESCENCE NEURONALE EXCITOTOXIQUE

Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur du système nerveux central mais il est aussi capable d'induire une mort neuronale (Choi, 55). Il active les récepteurs post-synaptiques à des concentrations de l'ordre de 10 μ M (Bradford, 34). Il devient toxique lors d'une application prolongée ou pour des concentrations au delà de 10 μ M (Mattson, 216).

La neurotoxicité glutamatergique peut être liée soit à des perturbations du métabolisme glutamatergique, soit à une vulnérabilité intrinsèque des neurones (Dodd, 102) :

- Une production excessive, un catabolisme défectueux, un trouble de la recapture pourraient conduire à des concentrations toxiques de glutamate dans la fente synaptique. Normalement, le glutamate libéré par les terminaisons excitatrices est capté par l'astrocyte. L'astrocyte contrôle les concentrations extracellulaires en glutamate (Tardy, 308). Ainsi, des cultures de neurones appauvries en cellules gliales rendent les neurones plus sensibles à l'action du glutamate (Rosenburg, 272).

- Par ailleurs, différents mécanismes ont été suggérés pour expliquer une vulnérabilité neuronale à l'action excitotoxique du glutamate : certaines populations neuronales pourraient exprimer une fraction accrue de récepteurs non NMDA, anormalement perméables au calcium (Albin, 4). Cette augmentation calcique pourrait être à l'origine de perturbations métaboliques qui conduisent à une mort neuronale (Choi, 56). Un dysfonctionnement métabolique du neurone pourrait être également incriminé. Si le pouvoir énergétique du neurone diminue, la pompe $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ ATPase qui maintient le potentiel de repos fonctionne mal. Cette dépolarisation diminue le blocage des ions Mg^{++} dans le canal des récepteurs NMDA et l'action excitotoxique du glutamate est facilitée. Une telle hypothèse a été étayée par HENNEBERRY et al (Henneberry, 161) : un milieu appauvri en glucose rend les cellules des grains du cervelet sensibles à l'action du glutamate.

Ainsi, la vulnérabilité d'un neurone pourrait être liée à des **facteurs extrinsèques** (altération du métabolisme glutamatergique) et des **facteurs intrinsèques** comme le nombre et le type de récepteurs glutamatergiques.

Par ailleurs, CHOI (56) a suggéré que la **mort neuronale** due à une exposition glutamatergique pourrait être la conséquence de **deux phases successives et distinctes par les mécanismes ioniques mis en jeu** :

- une toxicité aigüe liée à une entrée massive de sodium,
- une toxicité retardée liée à une entrée d'ions calciques dans la cellule. Cette augmentation calcique serait à l'origine de différents processus métaboliques conduisant à

une mort neuronale différée. Le rôle du calcium dans la mort neuronale paraît prépondérant et **CHOI (56) a décrit 3 phases successives, induites par cette entrée calcique :**

- l'induction : liée à une stimulation anormale des récepteurs glutamatergiques,
- l'amplification : l'excitotoxicité se poursuit par des phénomènes intracellulaires et s'accroît progressivement grâce au relargage de calcium à partir de réserves intracellulaires, à l'activation de différents enzymes : protéases, phospholipases, endonucléases, kinases... et à l'action des immediate early gene (IEG) (Walker, 321 ; Vaccarino, 315 ; Worley, 332).

- l'expression : les enzymes activées par le calcium détruisent les protéines structurales du neurone (Lysko, 203). Les phospholipases détruisent la membrane cellulaire, produisent l'acide arachidonique qui favorise l'excitotoxicité (Monyer, 230). La suractivation des récepteurs NMDA augmente la production de radicaux libres (Monyer, 230) et la production de NO qui potentialise l'excitotoxicité (Garthwaite, 132).

Des travaux antérieurs dans le laboratoire ont montré que l'application de glutamate sur des cultures primaires de neurones corticaux produisait une accumulation de protéine tau associée à une dégénérescence neuronale et une augmentation de la phosphorylation de la protéine tau (Sindou, 292 ; 293).

L'augmentation de l'immunomarquage de tau (avec anti-tau 2 ou AT8) sous l'influence glutamatergique peut-être due soit à **une augmentation de l'expression génique de tau**, soit à une **redistribution de la protéine tau** au sein du périkaryon, soit à une **hyperphosphorylation métabolique** (Sindou, 292, 293). Ces trois phénomènes peuvent être concomittents. **Notre travail propose d'étayer la première hypothèse.**

VI - B. BUT DU TRAVAIL

Dans un premier temps, nous avons vérifié la toxicité du glutamate après une exposition brève à forte concentration, sur un modèle de culture primaire de neurones

corticaux de rat. Nous avons ensuite recherché grâce à l'utilisation d'antagonistes, quel type de récepteur glutamatergique était impliqué dans cette excitotoxicité.

Dans un deuxième temps, nous avons recherché si l'accumulation de la protéine tau induite par le glutamate était liée à une augmentation de l'expression génique de tau. Nous avons réalisé une étude quantitative des ARNm de tau sur dot blot. Les variations de l'expression génique de tau ont été appréciées dans différentes conditions :

- exposition au glutamate,
- exposition au glutamate associé à un bloqueur de la transcription, l'actinomycine D,
- exposition au glutamate associé à des antagonistes des récepteurs glutamatergiques (MK801 et CNQX).

VI - C. MATERIEL ET METHODE

1 - MISE EN CULTURES DES CELLULES NERVEUSES CEREBRALES

a) Prélèvement

Des rates Wistar sont sacrifiées après 17-18 jours de gestation. Les foetus sont extraits par césarienne et placés dans une boîte de Pétri contenant du Phosphate Buffered Saline (PBS) avec 6% de glucose mais sans magnésium ni calcium. Les cerveaux sont extraits dans des conditions stériles et immergés dans du PBS-glucose. Après ablation des méninges, du striatum et de l'hippocampe, les cortex prélevés sont découpés en petits fragments.

b) Dissociation mécanique

Une dissociation mécanique des fragments corticaux est réalisée par aspiration avec passages itératifs dans une pipette Pasteur toujours dans du PBS glucose sans calcium, ni magnésium. Cette suspension cellulaire est ensuite centrifugée à 300 G pendant 10 minutes. Le culot cellulaire obtenu seraensemencé.

c) Ensemencement et milieu de culture

Des boîtes de Pétri NUNC de 35 mm de diamètre sont traitées avec une solution de poly-L-Lysine (PM 30 000-70 000) et placées pendant 1 heure à 37°C dans un incubateur à 5% de CO₂, 95% d'air et à saturation en vapeur d'eau. Les boîtes de Pétri sont rincées par du PBS-glucose avant l'ensemencement.

Afin d'être ensemencé, le culot cellulaire obtenu par centrifugation et remis en suspension dans du milieu de culture. C'est un milieu de culture synthétique, type MEM de Eagle (Minimum Essential Medium) avec des sels de Earle. Il est supplémenté en glutamine (200 mM), en glucose (1,5 ml glucose 20 % par 100 ml de MEM), en antibiotiques (Pénicilline 5 Ui/ml, Streptomycine 100 µg/ml) et en bicarbonate (38 mM). Le pH est ajusté à 7,4. Ce milieu est ensuite enrichi avec :

- * de l'insuline (25 µg/ml)
- * de la progestérone ($2 \cdot 10^{-8}$ M)
- * de la transferrine (100 µg/ml)
- * du sélénium ($3 \cdot 10^{-8}$ M)
- * de la putrescine (10^{-6} M)
- * du KCl (25 mM)
- * du sérum de veau foetal (5%)

La densité cellulaire est déterminée à la cellules de THOMA. Les boîtes sont ensemencées à la concentration de $1,25 \cdot 10^6$ cellules/ml et maintenues pendant 8 à 10 jours à 37°C dans un incubateur à 5% de CO₂, 95% d'air et à saturation en vapeur d'eau (Fig.1).

d) Caractérisation des cellules en culture

L'identification des types cellulaires s'effectue à l'aide d'anticorps spécifiques :

- anti neurofilament reconnaissant la sous-unité 200 kD des filaments intermédiaires des neurones (fig 2),

- anti GFAP qui permet d'identifier les astrocytes : la GFAP (glial fibrillary acidic protein) est une protéine spécifique des astrocytes (fig 3).

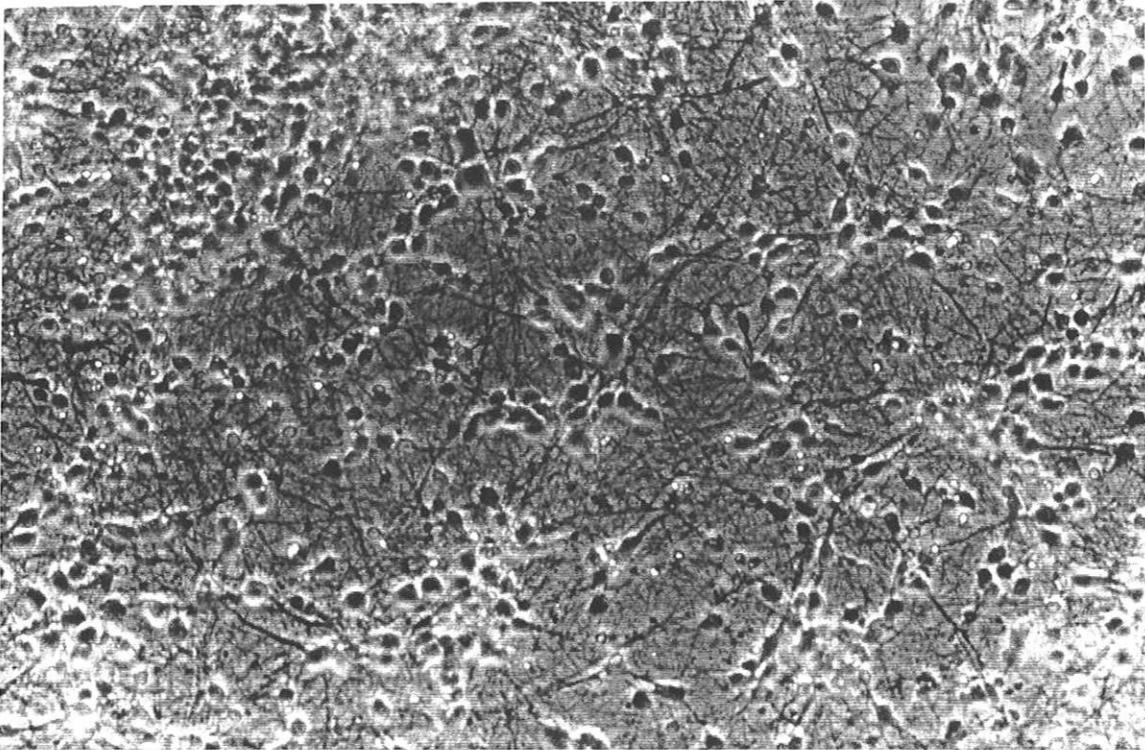


Fig 1 : Culture primaire de neurones corticaux à 8 jours

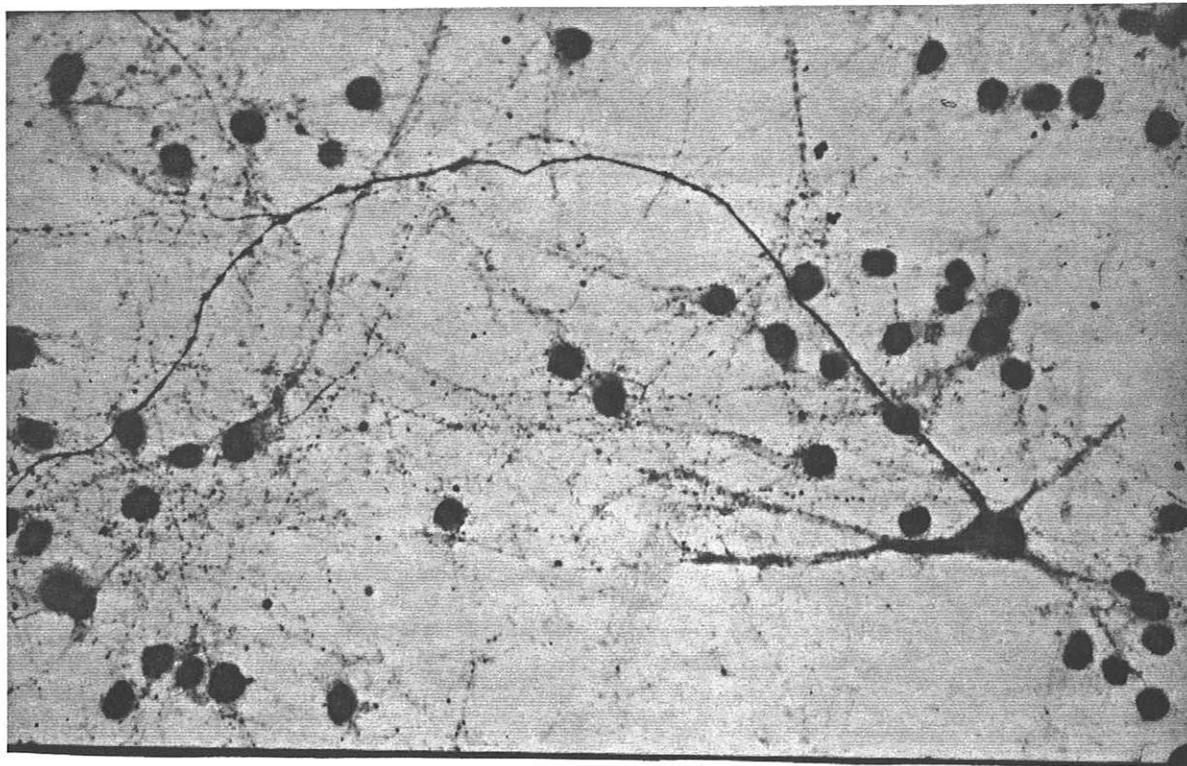


Fig 2 : Immunomarquage de la sous unité de 200 kDa des neurofilaments de neurones corticaux après 8 jours de culture



Fig 3 : Immunomarquage de la GFAP sur des cultures de neurones corticaux après 8 jours de culture

2 - INTOXICATION AU GLUTAMATE ET TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

a) Intoxication au glutamate

Après 8 jours de culture, les neurones sont exposés à une solution de glutamate 200 μM dans un milieu sans sodium (cf tableau) pendant 10 minutes. Les cultures sont ensuite rincées par du milieu sans sodium et sans calcium (cf tableau) et replacées dans le milieu d'origine pendant 1, 3 ou 20 heures selon le protocole suivi.

Composition des milieux

	Milieu sans Na^+ (mM)	Milieu sans Na^+ et sans Ca^{++} (mM)
NaCl	---	---
KCl	5,4	5,4
CaCl_2	1,8	---
TrisHCl	25	25
Glucose	15	15
Choline Cl	120	120
Glycine	0,005	0,005

NB : Ces milieux ne contiennent pas d'ions Mg^{++} qui entraînent un blocage du canal ionique des récepteurs NMDA (3).

b) Traitements pharmacologiques

1) Traitement par un inhibiteur de la transcription génique

Les cultures sont exposées à une solution d'actinomycine D à 0,1 µg/ml une heure avant et pendant l'intoxication par le glutamate. Après rinçage, les cellules sont maintenues dans le milieu de culture d'origine pendant 3 heures.

2) Traitement pharmacologique par deux antagonistes glutamatergiques

a) CNQX

Le CNQX est un antagoniste des récepteurs AMPA-Kainate.

Il est appliqué à la concentration de 10 µM, sur les cultures 20 minutes avant et pendant l'intoxication au glutamate. Après rinçage, les cellules sont maintenues dans le milieu de culture d'origine pendant 3 heures ou 20 heures pour l'étude de la survie neuronale.

b) MK801

Le MK801 est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. Il est appliqué sur les cultures à la concentration de 10 µM, 20 minutes avant et pendant l'intoxication au glutamate. Après rinçage, les cellules sont maintenues dans le milieu de culture d'origine pendant 3 heures ou 20 heures pour l'étude de la survie neuronale.

3 - EVALUATION DE LA SURVIE NEURONALE

La survie neuronale est évaluée par un double marquage fluorescent 3 heures et 20 heures après l'intoxication par le glutamate et/ou l'exposition aux antagonistes glutamatergiques. Le milieu de culture est remplacé par une solution à 2 µg/ml de diacétate de fluorescéine et à 0,6 µg/ml d'iodure de propidium dans du PBS-glucose pendant 5 minutes : les cellules vivantes sont marquées par le diacétate de fluorescéine (vert) et les cellules mortes par l'iodure de propidium (rouge). Les résultats sont exprimés en % de neurones vivants et standardisés en ramenant la valeur des témoins à 100. L'étude statistique est effectuée à l'aide du test de l'analyse de variance ANOVA.

4 - EXTRACTION DES ARN TOTAUX

Les neurones en culture sont récoltés par trypsinisation (trypsine à 0,25 % pendant 5 min à 37 °C) puis centrifugation (1000 RPM pendant 10 min). Les ARN totaux sont extraits des culots cellulaires à l'aide du kit RNA plus^R (Bioprobe). Les ARN totaux sont quantifiés par spectrophotométrie U.V. à 260 nanomètres.

5 - DETECTION DES ARNm DE TAU

a) Dot-blots

15 µg d'ARN totaux sont déposés sur des membranes nylon (Hybond^R, Amersham) à l'aide d'un appareil Minifold I (Schleicher et Schüll). Pour chaque échantillon, 3 dilutions sont réalisées (1, 1/2, 1/4).

b) Sondes

La détection des ARNm de la protéine Tau est effectuée à l'aide d'une sonde oligonucléotidique synthétique (Eurogentec, Belgique) de 40 bases, complémentaire de la séquence 266-305 du cDNA de tau de rat (Kosik, 178). La spécificité de la sonde est montrée par marquage des ARN totaux de neurones corticaux de rat sur northern blot : une seule bande est détectée à 6 kb correspondant aux ARNm de tau de rat (Kosik, 180 ; Couchie, 69) (fig 4).

Une sonde détectant les ARNm de la β -actine est utilisée pour contrôler la spécificité des modifications d'expression génique de la protéine tau. Cette sonde est un oligonucléotide de synthèse (Eurogentec, Belgique) de 40 bases, complémentaire de la séquence 475-514 du cDNA de la β -actine de rat (Nudel, 243).



Fig 4 : Marquage des ARNm de tau sur Northern blot

c) Protocole d'hybridation

• Préhybridation

Les membranes sont préhybridées pendant 3 à 4 heures à 42°C dans un tampon composé de formamide (50 %), SSPE (5X), Denhardt's (5X), SDS (0,5 %), ADN de sperme de saumon (500 µg/ml).

• Marquage de la sonde au ³²P

La sonde oligonucléotidique est marquée à son extrémité 3' par la technique de tailing selon le protocole suivant :

- 100 ng de sonde oligonucléotidique sont repris dans 20 µl d'eau distillée autoclavée ; le mélange est incubé à 65°C pendant 3 min afin d'éviter les autoappariements puis placé dans la glace. On ajoute :
- 10 µl de tampon de l'enzyme (Amersham)
- 5 µl de dCTP-³²P (3000 Ci/mmole) (NEN - Dupont)
- 4 µl d'enzyme déoxynucléotidyl terminal transférase (20 unités) (Amersham)
- 11 µl d'eau distillée autoclavée.

L'incubation est réalisée à 37°C pendant 1 heure 30, puis stoppée en plaçant la sonde dans la glace et en ajoutant 10 µl d'EDTA 0,2M.

• Hybridation

Les membranes sont hybridées overnight à 42°C dans un tampon composé de formamide (50 %), SSPE (5X), Denhardt's (5X), SDS (0,5 %), ADN de sperme de saumon (500 µg/ml), sulfate de dextran (10 %) auquel on ajoute la sonde marquée.

• Post-hybridation

Les membranes sont lavées dans 3 bains successifs de solution de rinçage (SSC 0,5X, SDS 0,1 %) : 10 min à 42 °C puis 2 bains de 30 min à 65°C.

Le marquage de la sonde β actine et le protocole d'hybridation sont les mêmes que pour la sonde tau.

d) Révélation du marquage radioactif

Les membranes marquées sont exposées sur film rayons-X (Kodak X-0mat) en cassette autoradiographique avec écrans intensifiants (Kodak).

Les films sont révélés après 24 à 48 heures d'exposition.

6 - QUANTIFICATION DU MARQUAGE AUTORADIOGRAPHIQUE

Le marquage des ARNm de tau est quantifié par analyse densitométrique des films d'autoradiographie.

VI - D. RESULTATS

1 - EVALUATION DE LA SURVIE NEURONALE

3 heures après l'intoxication par le glutamate (200 μ M pendant 10 minutes) la survie neuronale diminuée à 91 % par rapport à celle des témoins dont la valeur initiale a été amenée à 100 % pour servir de référence. Mais cette différence est statistiquement non significative. Les cultures préalablement traitées par un antagoniste glutamatergique (CNQX ou MK801) montrent une survie cellulaire proche de celle des témoins. Elles sont respectivement à 93 % pour le CNQX et à 100 % pour le MK801 (fig 5).

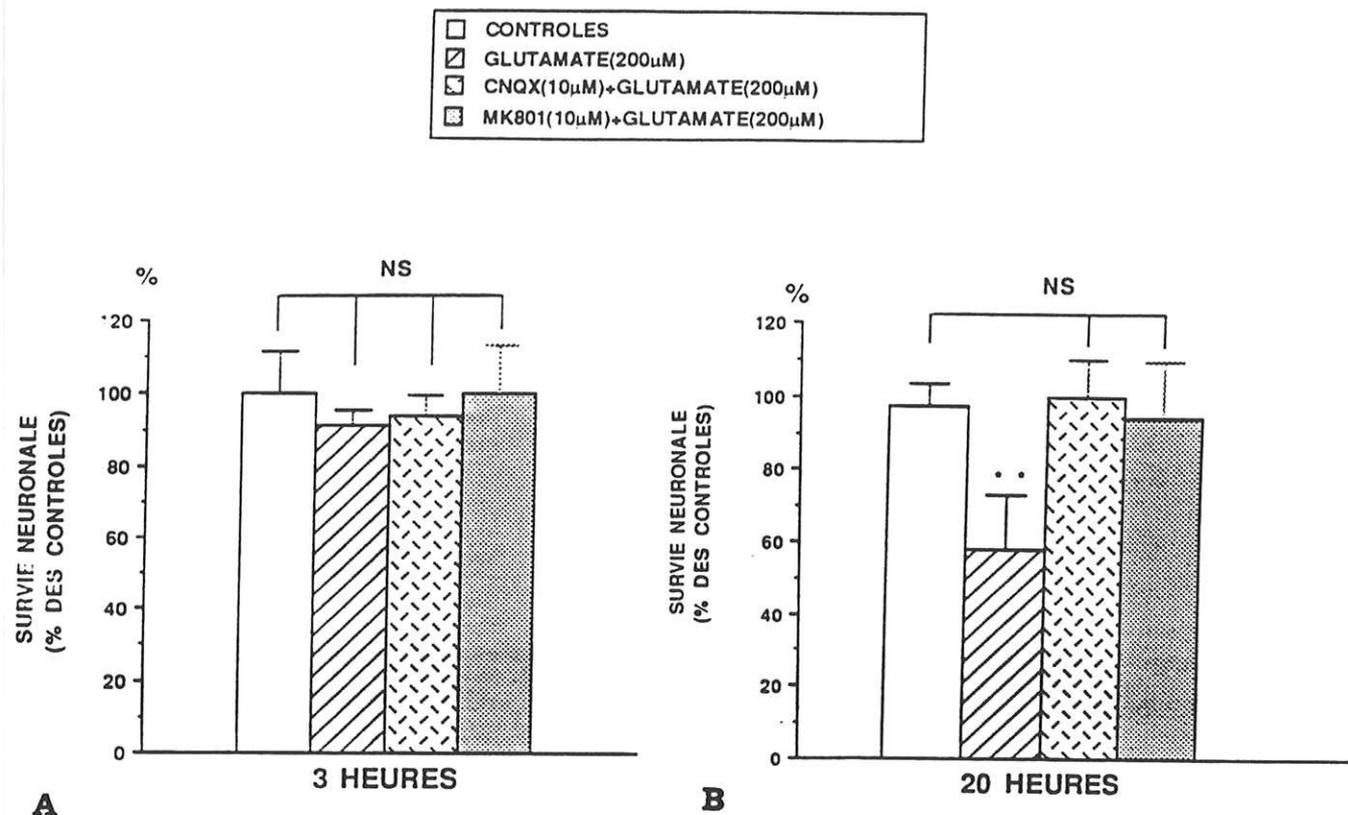


Fig 5 : Estimation de la survie neuronale 3 h (Fig 5A) et 20 h (Fig 5B)

après exposition par le glutamate (200 µM, 10 min)

NS : différence statistiquement non significative

** différence significative ($p < 1\%$)

Comme la toxicité glutamatergique à 3 heures n'est pas statistiquement significative, la survie neuronale a été étudiée 20 heures après l'intoxication : les cultures traitées par le glutamate montre une diminution statistiquement significative de leur survie par rapport à celle des témoins. Cette survie est de 59 % par rapport aux témoins. La survie neuronale des cultures préalablement traitées par un antagoniste glutamatergique est significativement augmentée par rapport à celle des neurones intoxiqués au glutamate. Nous obtenons respectivement 102 % de survie avec le CNQX et 96,9 % avec le MK801. Ces résultats de survie neuronale obtenus avec les antagonistes glutamatergiques sont statistiquement non différents de ceux obtenus avec les témoins.

Les résultats de survie neuronale obtenus 20 heures après le traitement glutamatergique confirment la toxicité du glutamate sur notre modèle cellulaire, à la dose et au temps d'exposition utilisés. L'effet protecteur observé avec les deux antagonistes glutamatergiques montre que la neurotoxicité du glutamate est probablement médiée par les deux types de récepteurs glutamatergiques, NMDA et non NMDA.

2 - VARIATION DE L'EXPRESSION DES ARNm DE TAU à 1 h et 3 h APRES EXPOSITION GLUTAMATERGIQUE

Après exposition des neurones corticaux en culture, avec du glutamate à 200 μ M pendant 10 min, nous obtenons à 1 heure un marquage des ARNm de tau proche de celui des témoins (102 % des témoins). A 3 heures, nous obtenons une augmentation du marquage correspondant à environ 2 fois la valeur des témoins (192 %) (fig 6). A partir de cette modification quantitative de l'expression génique des ARNm de tau à 3 heures, les autres études quantitatives par dot-blot ont été réalisées 3 heures après les différentes expériences pharmacologiques.

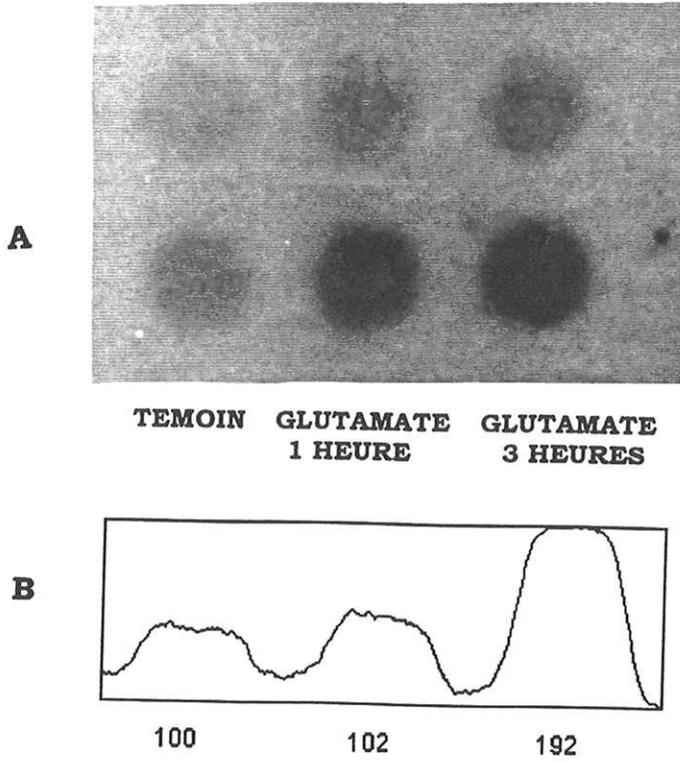


Fig 6 : **A :** Marquage des ARNm de **tau** sur dot blot 1 h et 3 h après exposition au glutamate (200 μ M, 10 min)

B : analyse densitométrique quantitative

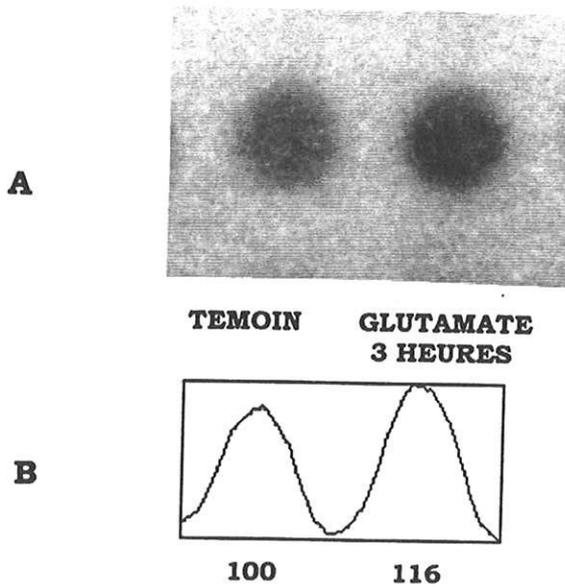


Fig 7 : **A :** Marquage des ARNm de **β -actine** sur dot blot 3 h après exposition au glutamate (200 μ M, 10 min)

B : analyse densitométrique quantitative

3 heures après le traitement glutamatergique, l'analyse densitométrique du marquage des ARNm de β actine montre une valeur proche de celle des témoins (116 %) contrairement à l'augmentation importante des ARNm de tau obtenue précédemment (fig 7).

3 - MODULATIONS PHARMACOLOGIQUES DE L'EXPRESSION GENIQUE DE LA PROTEINE TAU

a) Glutamate et actinomycine D

Afin d'explorer si l'augmentation du marquage des ARNm de tau induite par le glutamate est liée à une augmentation de la transcription génique de tau ou à une augmentation de la stabilité des transcrits, nos cultures ont été préalablement traitées par l'actinomycine D, bloqueur de la transcription génique.

Nos résultats montrent une baisse de l'expression de l'ARNm de tau induite par le glutamate à 127 % des témoins. Ainsi, l'actinomycine D diminue la transcription des ARNm de tau induite par une stimulation glutamatergique (fig 8).

b) Glutamate et antagonistes glutamatergiques

Après avoir observé une augmentation du marquage des ARNm de tau par analyse densitométrique, nous avons regardé par quel type de récepteur glutamatergique cette augmentation des ARNm de tau était médiée, en utilisant des antagonistes glutamatergiques : CNQX (antagoniste des récepteurs AMPA/kainate) et MK801 (antagoniste des récepteurs NMDA).

1) CNQX

Le CNQX ramène l'expression des ARNm de tau à une valeur proche de celle des contrôles, 126 % (fig 9).

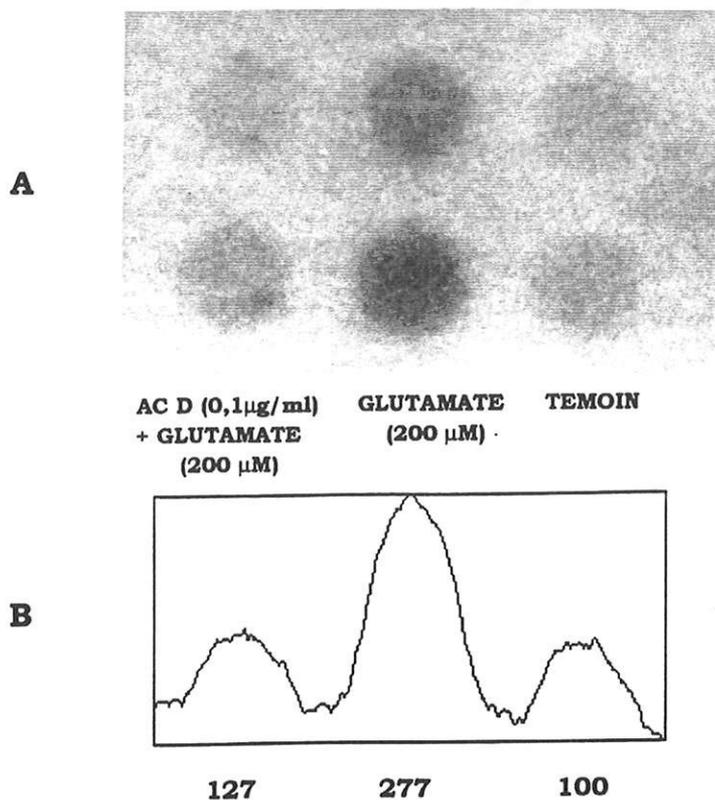


Fig 8 : **A :** Marquage des ARNm de tau sur dot blot 3 h après exposition au glutamate (200 µM, 10 min) et avec traitement préalable par actinomycine D (0,1 µg/ml, 1h) (AC D)
B : analyse densitométrique quantitative

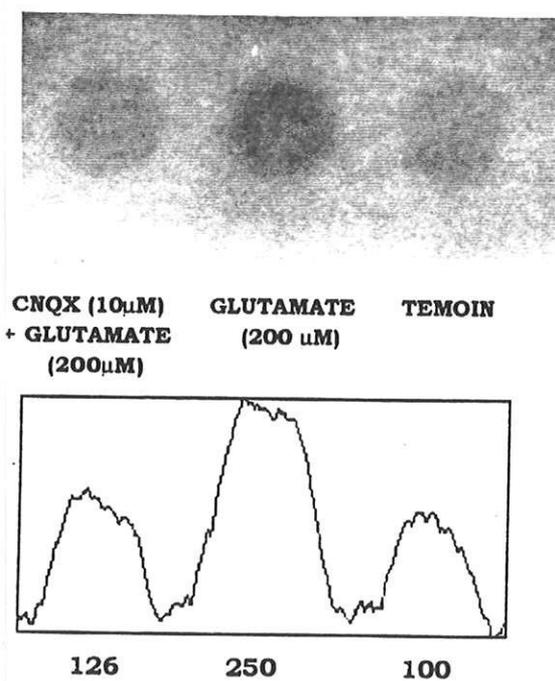


Fig 9 : - **A :** Marquage des ARNm de tau sur dot blot 3 h après exposition au glutamate (200 µM, 10 min) et avec traitement préalable par CNQX (10 µM, 20 min)

B : analyse densitométrique quantitative

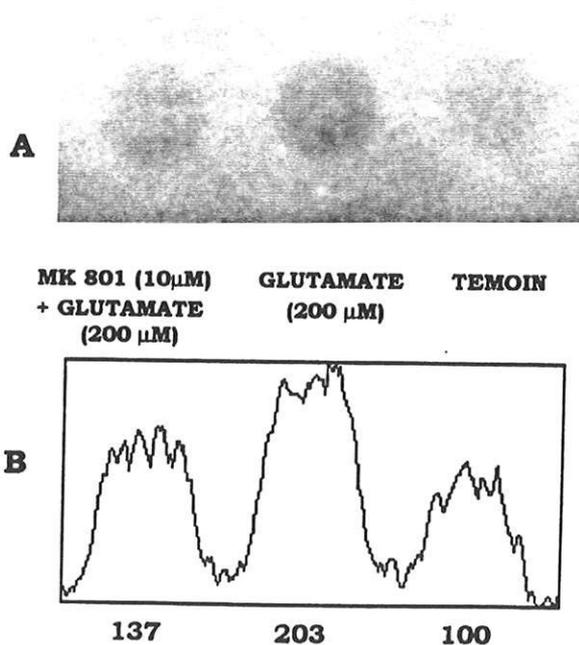


Fig 10 - A : Marquage des ARNm de tau sur dot blot 3 h après exposition au glutamate (200 µM, 10 min) et avec traitement préalable par MK801 (10 µM, 20 min)

B : analyse densitométrique quantitative

2) MK801

Le traitement préalable des cultures par le MK801 a permis d'obtenir une baisse de l'expression des ARNm de tau induite par le glutamate. L'analyse densitométrique du marquage des ARNm est à 137 % de celle des témoins (fig 10).

L'augmentation de l'expression génique des ARNm de tau induite par le glutamate semble médiée par les deux types de récepteurs glutamatergiques NMDA et non NMDA.

VI - E. DISCUSSION

Les résultats de notre étude montrent :

- une mort neuronale retardée calcium-dépendante après exposition à une dose unique toxique de glutamate à 200 μ M pendant 10 min.,
- une augmentation des ARNm de tau après une intoxication glutamatergique,
- une diminution de l'expression des ARNm de tau par blocage des deux types de récepteurs glutamatergiques et par un inhibiteur de la transcription, l'actinomycine D.

La toxicité retardée calcium dépendante du glutamate sur les cultures neuronales est confirmée. Ces résultats concordent avec ceux issus de travaux antérieurs (Choi, 55, 56 ; Mattson, 214 ; Sindou, 292).

L'exposition des cultures neuronales au glutamate induit une augmentation des ARNm de tau. L'exposition préalable des cultures à l'actinomycine D bloque cette augmentation. Donc, l'augmentation des ARNm de tau induite par le glutamate semble due à une stimulation de la transcription du gène de la protéine tau.

D'autres auteurs ont montré que la stimulation glutamatergique est capable d'induire une modulation de l'expression d'autres gènes neuronaux : **les immediate early genes ou IEG** (Walker, 321 ; Vaccarino, 315 ; Worley, 332). Ces gènes codent pour des facteurs de transcription dont les plus couramment étudiés sont : c-fos, c-jun, jun-B et NGF1-A (ou ZIF/268 chez la souris) (Worley, 332). Ces facteurs de transcription se lient aux promoteurs des gènes dont ils modèlent la transcription (Walker, 321 ; Vaccarino, 315 ; Worley, 332). Parmi ces gènes modulés existeraient des gènes impliqués dans l'activité et la survie neuronale (Sheng, 288).

L'activation des IEG par les acides aminés excitateurs est déclenché par une entrée de calcium (Bading, 15 ; Gallin, 130 ; Jakoi, 169). Cet influx calcique intraneuronal passe par deux types de récepteurs : les récepteurs NMDA, récepteurs glutamatergiques les plus perméables au calcium, et par les canaux calciques voltage-dépendants (Bading, 15 ; Gallin, 130). En fonction du récepteur impliqué, le calcium est capable d'activer les IEG par des voies métaboliques distinctes (Bading, 15 ; Gallin, 130).

Le glutamate peut également induire des modifications de l'expression génique d'une autre protéine de structure neuronale (Jakoi, 169). Sur une culture de neurones hippocampiques **le glutamate à dose toxique** induit une **diminution des ARNm de la ligatine** (protéine membranaire des vésicules). Cet effet est médié par une entrée calcique via les récepteurs NMDA. Par ailleurs, ces mêmes auteurs ont montré que le glutamate induisait une augmentation rapide et transitoire de la transcription de c-fos sur le même modèle de cultures de neurones hippocampiques. Ils suggèrent une possible intervention de c-fos dans la modulation de l'expression génique de la ligatine par le glutamate.

Dans notre étude, l'exposition des neurones au glutamate est réalisée dans des conditions calcium-dépendantes. Nous obtenons une augmentation de l'expression génique de tau. Il est donc possible que la modulation de l'expression génique de tau observée soit

liée à une entrée calcique. Celle-ci pourrait entraîner l'activation des IEG tels que c-fos qui pourraient intervenir dans l'induction de la transcription génique de tau.

Pour étayer cette hypothèse, les travaux ultérieurs concernant les variations de calcium intracellulaire et le niveau de transcription des IEG après exposition au glutamate devront être entrepris dans notre modèle de culture neuronale.

Dans notre étude, **les antagonistes des récepteurs glutamatergiques, CNQX et MK801, bloquent l'augmentation de l'expression génique de tau induite par le glutamate.** Le MK801 bloque les récepteurs NMDA et donc bloque l'entrée du calcium via ces récepteurs.

Le CNQX bloque les récepteurs AMPA/kainate qui participent à la composante précoce du potentiel post-synaptique. Ces récepteur AMPA/kainate ont une faible perméabilité calcique. Mais en bloquant la composante précoce du potentiel post-synaptique, la cellule se dépolarise moins, le Ca^{++} rentre peu. La cellule étant moins dépolarisée, les canaux NMDA sont moins activés et l'entrée calcique diminuée. Cette approche pharmacologique corrobore notre hypothèse en faveur d'un rôle possible du calcium dans les processus conduisant à une modification de la transcription génique de tau induite par le glutamate.

Ce travail s'intéresse à une des protéines de structure neuronale : la protéine tau.

Des études antérieures ont montré que le glutamate induisait des modifications du cytosquelette neuronal comme une redistribution de la MAP2 (Bigot, 29), des modifications de la protéine tau proches de celles observées dans la maladie d'Alzheimer.

DE BONI et al. (87) ont montré que le glutamate est capable d'induire sur des cultures primaires de neurones l'apparition de structures filamenteuses similaires aux PHF. En utilisant un anticorps anti-tau 2, indépendant de l'état de phosphorylation de la protéine tau, des

travaux précédents ont montré qu'il existait une relation entre l'accumulation de tau et la dose de glutamate utilisée pour intoxiquer les cultures primaires de neurones (Sindou, 292). Une étude pharmacologique a montré que l'activation du récepteur NMDA provoquait des modifications similaires à celles observées après intoxication au glutamate (Couratier, 70). Cette augmentation de l'immunomarquage de tau observée dans ces premiers travaux, pourrait être due soit à une meilleure disponibilité des sites antigéniques soit à une redistribution de la protéine tau au sein du péri-karyon soit à une accumulation de la protéine tau intra-neuronale due à une augmentation de sa synthèse sous l'influence de l'excitotoxicité. Nos résultats, obtenus sur le même modèle d'intoxication au glutamate, seraient plutôt en faveur de la deuxième hypothèse.

La protéine tau constituant antigénique principal des PHF est hyperphosphorylée (Flament, 122, 123 ; Goedert, 135 ; Lee, 188). Ainsi, des **modifications post-traductionnelles** peuvent également exister :

- Une étude sur des neurones hippocampiques de rat exposés au glutamate montre l'apparition de modifications antigéniques de la protéine tau similaires à celles observées dans la maladie d'Alzheimer (marquage avec l'anticorps ALZ50) (Mattson, 214).

- Sur des cultures primaires de neurones corticaux, une étude récente a montré que le glutamate induisait une augmentation rapide du marquage de la protéine tau par l'anticorps AT8 reconnaissant un épitope phosphorylé de tau-PHF (Sindou, 292).

Ainsi, des modifications pré et post-traductionnelles pourraient être concomitantes et pourraient conduire à la formation des PHF.

La deuxième lésion neuropathologique caractéristique de la maladie d'Alzheimer est la présence de plaques séniles composées de protéine β amyloïde.

A partir de modèles cellulaires, des auteurs ont proposé l'étude du métabolisme du précurseur du **peptide amyloïde**. Nous avons vu que la protéine β A4 peut potentialiser l'excitotoxicité glutamatergique (Mattson, 216). VALERIO et al. (316) ont montré le rôle possible du glutamate dans la production de la protéine β amyloïde. Ces auteurs ont montré que la stimulation des récepteurs NMDA provoque l'accumulation d'APP. Cet effet est totalement réversé en présence d'un agoniste des récepteurs métabotropiques. Ce résultat suggère que le métabolisme de l'APP est régulé différemment selon le type de récepteur stimulé.

Ainsi la réalisation de modèles cellulaires permet l'approche des mécanismes physiopathologiques qui pourraient être à l'origine soit des plaques séniles, soit des NFT (neurofibrillary tangles).

VII - CONCLUSION

A partir d'un modèle de culture cellulaire de neurones primaires, nous nous sommes proposés de reproduire **des lésions moléculaires** de la maladie d'Alzheimer, en privilégiant l'hypothèse excitotoxique glutamatergique sur la mort neuronale.

Notre travail concerne les modifications de la protéine tau sous l'influence toxique glutamatergique. Or, les deux grandes caractéristiques de la dégénérescence neurofibrillaire observée dans la maladie d'Alzheimer sont l'accumulation de la protéine tau elle-même au sein du cytoplasme sous forme de PHF, dont une des causes pourrait être l'augmentation de l'expression des ARNm de tau et l'hyperphosphorylation de la protéine tau, appelée tau-PHF.

Or, notre modèle met en évidence une augmentation des ARNm de tau sous l'influence toxique glutamatergique.

Par ailleurs, les stigmates histologiques de la maladie d'Alzheimer sont répartis dans le cortex associatif, l'hippocampe, dans plusieurs régions sous corticales notamment le noyau basal de Meynert (Brion, 36). BARTON (19) a montré que l'expression des **ARNm de tau** était **accrue** dans **l'hippocampe** de sujets atteints de la **maladie d'Alzheimer** comparé à celui des témoins. Par contre, il n'y avait aucune modification de l'expression génique de tau dans le cortex visuel ou le cervelet, aussi bien chez les malades que chez les sujets témoins. Ainsi, une des causes de l'accumulation de la protéine tau dans certaines populations neuronales pourrait être l'augmentation des ARNm de tau. Notre modèle cellulaire reproduit in vitro cette augmentation de l'expression des ARNm de tau. Donc il s'agit **d'une modélisation d'une lésion de la maladie d'Alzheimer**.

Sur notre modèle cellulaire, nous avons cherché à moduler l'expression génique ARNm de tau par une approche pharmacologique.

L'actinomycine D diminue la transcription des ARNm de tau induite par stimulation glutamatergique. Ceci confirme que le glutamate induit une stimulation de la transcription du gène de la protéine tau.

En utilisant des antagonistes des récepteurs glutamatergiques, le but était de connaître par quel type de récepteur cette excitotoxicité est médiée mais surtout d'obtenir une diminution de l'expression génique des ARNm de tau, à l'origine probablement de l'accumulation de la protéine tau neuronale.

Ainsi, la connaissance de ces mécanismes physiopathologiques, appliquée à la maladie d'Alzheimer, peut permettre d'envisager l'utilisation d'agents pharmacologiques pour bloquer ces voies métaboliques pathologiques. Dans notre modèle cellulaire, l'utilisation

d'antagonistes glutamatergiques permet de diminuer l'accumulation de la protéine tau. A partir de modèles cellulaires comparables, d'autres approches pharmacologiques à l'appui des différentes hypothèses étiopathogéniques évoquées, pourront être entreprises pour ralentir ou empêcher la formation d'une dégénérescence neurofibrillaire comme celle observée dans la maladie d'Alzheimer. Néanmoins, pour améliorer nos connaissances et l'efficacité d'un traitement pharmacologique, l'acquisition de modèles animaux porteurs de lésions similaires à celles de la maladie d'Alzheimer pourra être intéressante. Ultérieurement, le but ultime serait de pouvoir proposer un **traitement neuroprotecteur** aux sujets atteints de la maladie d'Alzheimer. Cependant, la maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative d'origine vraisemblablement multifactorielle. Il existe des cas familiaux liés à des facteurs génétiques, et des cas sporadiques où peuvent intervenir différents facteurs environnementaux. Cette complexité étiologique explique la difficulté d'une approche thérapeutique.



BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADDONIZIO G., ALEXOPOULOS G.S. Affective disorders in the elderly. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 1993, 8 : 41-47.
- 2 - AGID Y., JAVOY-AGID F., MUBERG M. Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson's disease. *In* : C.D. Marsden, S. Fahn (eds) : *Movement disorders*, 2, Neurology, Butterworth, 1987 : 166-230.
- 3 - AISEN P.S., DAVIS K.L. Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease : implications for therapy. *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151, 8 : 1105-1113.
- 4 - ALBIN R.L., GREENAMYRE J.T. Alternative excitotoxic hypothesis. *Neurology*, 1992, 42 : 737-738.
- 5 - ALEXOPOULOS G.S., ABRAMS R.C., YOUNG R.C. SHAMOIAN C.A. Cornell scale for depression in dementia. *Biol. Psychiat.*, 1988, 23 : 271-284.
- 6 - AMOUYEL P., LEGRAIN S., BERR C., BROUSSEAU T., GOURLET V., VIDAL O., SEBAG-LANOE R., FRUCHART J.C., ALPEROVITCH A. L'allèle E4 du gène de l'apoprotéine E : un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. *Actualités sur la maladie d'Alzheimer*, Ed. Solal, 1994 : 47-50.
- 7 - APPEL S.H. A unifying hypothesis for the cause of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism and Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 1981, 19 : 499-505.
- 8 - ARENDT, BIGL V., TENNSTEDT A. et al. Neuronal loss in different parts of the nucleus basalis of Meynert complex : a topographic marker for degenerating cell clusters in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.*, Berlin, 1988, 75 : 226-232.
- 9 - ARRIAGADA P.V., GROWDON J.H., HEDLEY-WHITE E.T., HYMAN B.T. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*, 1992, 42 : 631-639.

- 10 - ASSAL G., FAIRCE C., REGLI F. Aphasie dégénérative. *Rev. Neurol.*, 1985, 141 (3) : 245-247.
- 11 - AUBIN V., JOUVENT R., WILDOCHER D., DAR COURT G. Modélisation hypothétique du déficit sérotoninergique chez le sujet âgé : construction et validation d'une échelle clinique. *Encéphale*, 1993, 19 : 37-46.
- 12 - AULAGNIER P. La filiation persécutive. *Psychanalyse à l'Université*, 1980, 5 : 213-223.
- 13 - AZORIN J.M., MATTEI J.P. Les pseudodémences. Problèmes cliniques et pathogéniques. *L'encéphale*, 1983, 9 : 175-191.
- 14 - BADDELEY A., LOGIE R. Dementia and working memory. *Quart. J., Exp. Psychol.*, 1986, 38a : 603-618.
- 15 - BADING H., GINTY D.D., GREENBERG M.E. Regulation of gene expression in hippocampal neuron by distinct calcium signaling pathways. *Science*, 1993, 260 : 181-186.
- 16 - BAKCHINE S., LACOMBLEZ L., PALISSON E. et al. Relationship between primitive reflexes, extrapyramidal signs, reflective apraxie, and severity of cognitive impairment in dementia of the Alzheimer type. *Acta Neurol. Scand.*, 1989, 79 : 38-46.
- 17 - BALL M.J. Neuronal loss, neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in the hippocampus with ageing and dementia. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 1977, 37 : 111-118.
- 18 - BARNES J.M., HENLEY J.M. Molecular characteristics of excitatory aminoacid receptors. *Progress in neurobiol.*, 1992, 39 : 113-133.
- 19 - BARTON A.J.L., HARRISON P.J., NAJLERAHIM A., HEFFERMAN J., MC DONALD B., ROBINSON J.R., DAVIES D.C., HARRISON W.J., MITRA P., HARDY J.A., PEARSON R.C.A. Increased tau messenger RNA in Alzheimer's disease hippocampus. *Ann. J. of Pathol.*, 1990, 137 : 497-502.

20 - BAUER J., STRAUSS S., SCHREITER-GASSER V., GANTER V., SCHLEGEL P., WITT I., YOLK B., BERGER M. Interleukine 6 and alpha-2 macroglobuline indicate an acute response in Alzheimer's disease cortices. *FEBS, Let.*, 1991, 285 : 111-114.

21 - BAYLES K.A., TOMOEDA C.K. Confrontation naming impairment in dementia. *Brain Lang.*, 1983, 19 : 98-114.

22 - BEAL M.F., MAZUREK M.F. Substance P like immunoreactivity is reduced in Alzheimer's disease cerebral cortex. *Neurology*, 1987, 37 : 1205-1209.

23 - BEKER J.T., HUFF J., NEBES R.D., HOLLAND A., BOLLER F. Neuropsychological function in Alzheimer's disease. Pattern of impairment and rates of progression. *Arch. Neurol.*, 1988, 45 : 263-268.

24 - BERENDT J.E. Alzheimer's disease and its effect on handwriting. *J. Forensic. Sci.*, 1984, 29 : 87-91.

25 - BERGER G. Anomalies des neurotransmetteurs dans la maladie d'Alzheimer. *Rev. Neurol.*, 1984, 140 : 539-552.

26 - BERRIOS G.E. Presbryophrenia : the rise and the fall of the concept. *Psychol. Med.*, 1986, 16 : 267-275.

27 - BETZ H. Ligand-gated ion channels in the brain : the amino acid receptor superfamily. *Neuron*, 1990, 5 : 583-592.

28 - BIANCHI H., GAGEY J., MOREIGNE J.P., BALBO G., POIVET D.Y., THOMAS L.V. La question du vieillissement : perspectives psychanalytiques. Ed Dunod.

29 - BIGOT D., MATUS A., HUNT S.P. Reorganizaton of the cytoskeleton in rat neurons following stimulation with excitatory aminoacid in vitro. *European J. of Neurosci.*, 1991, 3 : 551-558.

30 - BONDAREFF W., MOUNTJOY C.Q., ROTH M. Loss of neurons of origin of the adrenergic projection to cerebral cortex (nucleus locus caeruleus) in senile dementia. *Neurology*, 1982, 32 : 164-168.

31 - BONIN-GUILLAUME S., CLEMENT J.P., CHASSAIN A.P., LEGER J.M. Evaluation psychométrique de la dépression du sujet âgé : quels instruments ? Quelles perspectives d'avenir ? *Encéphale*, 1995, 21 : 25-34.

32 - BOURGEOIS M. Le suicide chez la personne âgée. *Carrefour et Psychopathologie*, N.P.N., Médecine, 1983, 3, 49 : 563-567.

33 - BOYLES J.K., ZOELLNER C.D., ANDERSON L.J. et al. A role for apolipoprotein E, apolipoprotein A1, and low density lipoprotein receptors in cholesterol transport during regeneration and remyelination of the rat sciatic nerve. *J. Clin. Invest.*, 1989, 84 : 1015-1031.

34 - BRADFORD H.F., DODD P.R. Biochemistry and basic mechanisms in epilepsy. In : Davison A.N. (ed) : *Biochemistry and neurological disease*, Blackwell, London, 1976 : 114-168,

35 - BRION J.P., COUCK A.M., CONREUR J.L., OCTAVE J.N. A phosphorylated tau species in transiently present in developing cortical neurons and is not associated with stable microtubules. In : Kosik K.S., Christen Y., Selkoe D.J. (eds) : "Alzheimer's disease : lessons from cell biology", Fondation IPSEN, 1995, 150-171.

36 - BRION J.P., DUYCHAERTS C. Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer. In : Signoret J.L., Hauw J.J. (eds) : *Maladie d'Alzheimer et autres démences*. M/Sciences. Flammarion, 1991 : 117-138.

37 - BRION J.P., SMITH C., COUCK A.M., GALLO J.M., ANDERTON B.H. Developmental changes in 2 phosphorylation fetal tau is transiently phosphorylated in a manner similar to paired helical filament - tau characteristic of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.*, 1993, 61 : 2071-2080.

38 - BRION J.P., POWER D., HERE D. et al. Heterogeneity of ubiquitin immunoreactivity in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neurochem. Int.*, 1989, 14 : 121-128.

39 - BRION S., PLOS J. Démences vasculaires, démences à plaques séniles et maladie de Pick. *Confrontations psychiatriques*, 1991, 33 : 129-145.

40 - BROADBENT D.E., COOPER P.F., PITZGERALD P., PARKES K.R. The cognitive failure questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br. J. Clin. Psychol.*, 1982, 21 : 1-16.

41 - BROWERS P., COX C., MARTIN A. et al. Differential perceptual-spatial impairment in Huntington's and Alzheimer's dementias. *Arch. Neurol.*, 1984, 41 : 1073-1076.

42 - BUEE SCHERRER V., BUEE L., VERMERSCH P., HOF P.R., LEVEUGLE B, LOERZEL A., STEELE J.C., DELACOURTE A., PERL D.P. Biochemical characterization of the tau protein in amyotrophic lateral sclerosis / parkinsonism - dementia complex (ALS/PDC) of Guam. *Soc. Neurosci.*, 1993, 19 : 195.

43 - BURNS A., JACOBY R., LEVY R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. III : disorders of mood. *Br. J. Psychiat.*, 1990, 157 : 81-86.

44 - BURNS A., PHILIPPOT M., COSTA D. The investigations of Alzheimer disease with single photon emission tomography. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1989, 52 : 248-253.

45 - CACERES A., KOSIK K.S. Inhibition of neurite polarity by tau antisense oligonucleotides in primary cerebellar neurons. *Nature*, 1990, 343 : 461-463.

46 - CANDLY J.M., OAKLEY A.E., KLINOWSKI J. et al. Aluminosilicates and senile plaque formation in Alzheimer's disease. *Lancet*, 1986, 1 : 354-356.

47 - CATHALA F., BROWN P., RAHARISON S. et al. Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France. Contribution à une recherche épidémiologique. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1982, 138 : 39-51.

48 - CHALMERS D.T., DEWAR D., GRAHAM D.I., BROOKS D.N., McCULLOCH J. Differential alterations of cortical glutamatergic binding sites in senile dementia of the Alzheimer type. *PNAS*, 1990, 87 : 1352-1356.

- 49 - CHANDRA V., BHARUCHA N.E., SCHOENBERG B.S. Conditions associated with Alzheimer's disease at death. Case control study. *Neurology*, 1986, 36 : 209-211.
- 50 - CHARTIER-HARLIN M.C., PEREZ-TUR J., LEGRAIN S., PARFITT M., BROUSSEAU T., EVANS E., BERR C., VIDAL O., ROQUES P., GOURLET V., FRUCHART J.C., DELACOURTE A., ROSSOR M., AMOUYEL P. L'allèle E4 de l'apoprotéine E est un facteur de risque majeur des formes sporadiques précoces et tardives de la maladie d'Alzheimer : analyse de la région 19q13.2. *Actualités sur la maladie d'Alzheimer*, Ed Solal, 1994 : 51-56.
- 51 - CHAWLUCK J., ALAVI A., HURTY H., DANN R., ROSEN M., KUSHNER M., SILVER F. Altered patterns of regional cerebral glucose metabolism in aging and dementia. *J. Cereb. Blood. Flow Metab.*, 1985, 5 : 121-122.
- 52 - CHESEBRO B. PrP and the scrapie agent. *Nature*, 1992, 356 : 560.
- 53 - CHERTKOW H., BUB D. Semantic memory loss in dementia of Alzheimer. What do various measures. *Brain*, 1990, 113 : 397-417.
- 54 - CHEVALIER J.F., GLUCK N., MARCEL E. HABERT M.O. SPECT et pseudo-démence dépressive. *L'encéphale*, 1992, 18 : 647-650.
- 55 - CHOI D.W. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*, 1988, 1 : 623-634.
- 56 - CHOI DW. Excitotoxic cell death. *J. Neurosci.*, 1982, 23 : 1261-1276.
- 57 - CIM 10 / ICD 10 : Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. Description clinique et directive pour le diagnostic OMS. Genève et Paris, Masson, 1992.
- 58 - CITRON M., OLTERSDORF T., HAAS C., McCOLONGUE L., POWER M.D., HUNG A.Y., SEUBERT P., VIGO-PELFEV C., LIEBERBURG I, SELKOE D.J. Mutation of b amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases b protein production. *Nature*, 1992, 360 : 672-674.

59 - CLEMENT J.P. Etats confusionnels et délirants du sujet âgé : orientations diagnostiques et thérapeutiques. *Rev. Prat.*, 1994, 44 (11) : 1443-1447.

60 - CLEMENT J.P., BONIN-GUILLAUME S., LEGER J.M. Faits de recherches sur la dépression du sujet âgé. *L'année gériatrique*, 1995, 9 : 127-138.

61 - CLEVELAND D.W., HWO S.Y., KIRSCHNER M.W. Purification of tau, a microtubule-associated protein that induces assembly of microtubules from purified tubulin. *J. Mol. Biol.*, 1977, 116 : 207-255.

62 - COFFINET P. La dépression du sujet âgé. A propos d'une étude de 50 cas traités par la maprotiline en milieu hospitalier. *Psychol. Med.*, 1982, 14 (3) : 516-527.

63 - COLLINDRIGE G.L., BLISS T.V.P. NMDA receptors. Their role in long term potentiation. *Trends Neurosci.*, 1987, 10 : 288-293.

64 - COLLINDRIGE G.L., LESTER R.A.J. Excitatory amino acid receptors in vertebrate central nervous system. *Pharmac. Rev.*, 1989, 40 : 143-210.

65 - CONSTANTINIDIS J., RICHARD J. Alzheimer's disease. In : Fredericks J.A.M. (ed) : *Handbook of clinical neurology*. Vol. 2 (46) Neurobehavioural disorders. Elsevier, Amsterdam, 1985 : 247-282.

66 - COOPER B. Epidémiologie des démences. *Conf. Psych.*, 1991, 33 : 425-438.

67 - CORDERS E.H., SAUNDER W.J., STRITTMATTER et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 1993, 261 : 921-923.

68 - COTMAN C.W., MONAGHAN D.T. Excitatory amino acid neurotransmission : NMDA receptors and Hebb type synaptic plasticity. *Ann. Rev. Neurosci.*, 1988, 11 : 61-80.

69 - COUCHIE D., CHARRIERE-BERTRAND C., NUNEZ J. Expression of the mRNA for t proteins during brain development and in cultured neurons and astroglial cells. *J. Neurochem.*, 1988, 50 : 1894-1899.

- 70 - COURATIER P., SINDOU P., TABARAUD F., DIOP A.G., SPENCER P.S., HUGON J. Modulation of tau neuronal expression induced by NMDA, non NMDA and metabotropic glutamate receptor agonists. *Neurodegeneration*, 1995, 4 : 33-41.
- 71 - CROOK T., BARTUS R.T., FERRIS S.H. Age associated memory impairment. Proposed diagnostic criteria and measures of clinical changes. Report of the National Institute of the Mental Health Work Group. *Dev. Neuropsychol.*, 1986, 2 : 261-276.
- 72 - CUMMINGS J.L., BENSON D.F. *Dementia. A clinical approach.* Boston, Butterworths, 1983.
- 73 - CUMMINGS J.L., HOULIHAN J.P., HILL M.A. The pattern of reading deterioration in dementia of the Alzheimer type : observations and implications. *Brain Lang.*, 1986, 29 : 315-323.
- 74 - CUTLER S.J., GRAMS A.E. Correlates of self reported everyday memory problems. *J. Gerontol.*, 1988, 43 : 582-590.
- 75 - CUTLER N.R., HAXBY J., DUARA D.J., GRADY L.L., MOORE A., PARISI J.E., WHITE J., HESTON L., MARGOLIN R.M., RAPOPORT S.I. Brain metabolism as measured with positron emission tomography. *Neurology*, 1985, 35 : 1556-1561.
- 76 - CUTLER N.R., HAXBY J., DUARA D.J., GRADY L.L. et coll. Clinical history, brain metabolism and neuropsychological functions in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 1985, 18 : 298-309.
- 77 - CUTLER N.R., HAXBY J., KAY A.J., NARANG P.K., LESKO J.L., NIMOS M., LINNOILA M., POTTER W.Z., RENFREW. Evaluation of zimelidine in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*, 1985, 42 : 744-748.
- 78 - DARTIGUES J.F., COMMENGES D., LETENNEUR L., BARBERGER-GATEAU P., GILLERON V., FABRIGOULE C., MAZAUX J.M., ORGOGOZO J.M., SALAMON R. Cognitive predictors of dementia in elderly community residents. 1995 (sous presse).

79 - DASE C.S., WOLF P.A., BACHMAN D.L. et al. Dementia and stroke : the Framingham study cerebrovascular disease. M.D. Ginsberg, W.D. Dietrich (eds), Raven Press, New York, 1989 : 193-197.

80 - D'ATH P., MULLAN M., KATONA P., EVANS S., KATONA C. Screening detection and management of depression in elderly, primary care attenders. 1 : The acceptability and performance of the 15 item Geriatric Depression Scale (GDS 15) and the development of short version. *Family Practice*, 1994, 11 : 260-266.

81 - DAVIES J., MILLER A.J., JONES A.W., WATKINS J.C. 2 amino-acid-5-phosphonovalerate (APV), a potent and selective antagonist of aminoacid induced an synaptic excitation. *Neurosci., Let.*, 1981, 21 : 77-81.

82 - DAVIES P., KATZMAN P., TERRY R.D. Reduced somatostatin like immunoreactivity in cerebral cortex from cases of Alzheimer's disease and Alzheimer senile dementia. *Nature*, 1980, 288 : 279-280.

83 - DAVIGNON J., GREGG R.E., SING C.F. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis*, 1988, 8 : 1-21.

84 - DAVIS R., CALLAHAN M., DOWNS D. Clonidine dirupts aged monkey delayed response performace. *Drug. Level Res.*, 1988, 12 : 279-286.

85 - DE AJURIAGUERRA J., MULLER M., TISSOT R. A propos de quelques problèmes posés par l'apraxie dans les démences. *L'Encéphale*, 1960, 59 : 375-401.

86 - DE AJURIAGUERRA J., RICHARD J., RODRIGUEZ R., TISSOT R. Quelques aspects de la désintégration des praxies idéomotrices dans les démences du grand âge. *Cortex*, 1966, 11 : 438-462.

87 - DE BONI U., GRAPPER D.R., McLAHAN. Controlled induction of paired helical filaments of the Alzheimer type in cultured human neurons by glutamate and aspartate. *J. Neurosci.*, 1985 : 105-118.

- 88 - DE RENZI E. Slowly progressive visual agnosia or apraxia without dementia. *Cortex*, 1986, 22 : 171-180.
- 89 - DELAERE P., DUYNCHAERTS C., BRION J.P. et al. Tau, paired helical filament and amyloid in the neocortex : a morphometric study of 15 cases with graded intellectual status in ageing and senile dementia of Alzheimer type. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 1989, 77 : 645-653.
- 90 - DELAERE P., HE Y., FAYET G., DUYNCHAERTS C., HAUW J.J. β A4 deposits are constant in the brain of the oldest old : an immunocytochemical study of 20 french centenarians. *Neurobiologie of Aging*, 1993, 14 : 191-194.
- 91 - DELLA SALA S., LUCHELLI F., SPINLER H. Ideomotor apraxia in patients with dementia of the Alzheimer type. *Journal of Neurology*, 1987, 23 : 91-93.
- 92 - DEROUESNE C. Neurological aspects of Alzheimer's disease. In : Bes A. et coll. (eds) : "Senile dementias ; early detection." London, John Libbey, 1985, 42-52.
- 93 - DEROUESNE C. Démence et dépression : considérations théoriques. Dans : Fondation Nationale de Gérontologie (Ed). Démence et dépression. Paris, Maloine, 1989 : 6-18.
- 94 - DEROUESNE C. Le déficit mnésique lié à l'âge. Age associated memory impairment. Paris. Laboratoire Servier. 1990, monographie : 49.
- 95 - DEROUESNE C. Mémoire, vieillissement et maladie d'Alzheimer. *Rev. Prat.*, 1991, 41 (10) : 880-886.
- 96 - DEROUESNE C., ALPEROVITCH A., ARVAY N. et al. Memory complaints in elderly. A study of 367 communit dwelling individuals from 50 to 80 year old in memory and aging. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 1989 (suppl 1) : 151-164.
- 97 - DEROUESNE C., LAGHA A., LACOMBLEZ L. Méconnaissance des difficultés cognitives dans les formes légères de la maladie d'Alzheimer. IIème Réunion Francophone sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés. Marseille, 26-27 Novembre 1993.

98 - DEVOIZE J.L. Métabolismes régionaux dans les démences de type Alzheimer. *Concours Médical*, 1987, 4 : 35-40.

99 - DICK J.P.R., SNOWDEN J., NORTHEN B., GOULDING P.J., NEARY D. Slowly progressive apraxia. *Behavioural Neurology*, 1989, 2 : 101-114.

100 - DIEDRICH J.F., MINNIGHAN H., CARP R.I. et al. Neuropathological changes in scrapie and Alzheimer's disease are associated with increased expression of apolipoprotein E and cathepsin D in astrocytes. *J. Virol.*, 1991, 65 : 4759-4768.

101 - DODD P.D., SCOTT H.L., WESTPHALEN R.I. Glutamate transporter sub-types in pathologically damaged cortical regions in Alzheimer disease. *Soc. Neurosci.*, 1993, Abstract 19 : 401.

102 - DODD P.D., SCOTT H.L. WESTPHALEN R.I. Excitotoxic mechanisms in the pathogenesis of dementia. *Neurochem. Int.*, 1994, 25, n°3 : 203-219.

103 - DOLAN R.J., BENCH C.J., SCOTT L.C., BROWN R.G., FRISTON K.J., FRACKOWIAK R.S.J. Regional cerebral blood flow in "depressive pseudodementia" determined by positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1991, 11 suppl. 2 : S17 (abstract).

104 - DONNET A. AZORIN J.M., HABIB M. Depressive pseudodementia and organic dementia. A preliminary study of diagnostic criteria. *In* : Agnoli A., Cahn J., Lassen N., Mayeux R. (eds) : *Senile dementias. II International Symposium*. John Libbey, Eurotexte, Paris, 1988 : 265-628.

105 - DONNET A., HABIB M., AZORIN J.M. Actualité du concept de pseudodémence. *Rev. Med. Int.*, 1990, 1 : 133-141.

106 - DRACHMAN D.A. Memory and cognitive function in man : does the cholinergic system have a specific role ? *Neurology*, 1977, 27 : 783-790.

107 - DRUBIN D.G., KIRSCHNER M.W. Tau protein function in living cell. *J. Cell. Biol.*, 1986, 103 : 2739-2746.

108 - DSM III R. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris, Masson, 1987.

109 - DSM IV (sous presse)

110 - DUBOIS B., MAYO W., AGID Y. Profound disturbances of spontaneous and learned behaviors following lesions of the nucleus basalis magnocellularis in the rat. *Brain Res.*, 1985, 338 : 249-258.

111 - DUYCHAERT C., HAUW J.J., BOSTENAIRE F., PIETTE F., POULAIN V., RANISARD C., JAVOY-AGID F. BERTHAUX P. Laminar distribution of neocortical senile plaques in senile dementia of Alzheimer type. *Acta Neuropathol. (Berl)*, 1986, 70 : 249-256.

112 - DYRKS T., DYRKS E., HARMANN T., MALSTERS C., BEYREUTHER K. J. *Bio. Chem.* 1992, 267 : 18210-18217.

113 - EAGGER S.A., LEVY R., SAHAKIA B.J. Tacrine in Alzheimer's disease. *Lancet*, 1991, 337 : 389.

114 - EDWARDSON J.A., FERRIER I.N., McARTHUR F.K., McKEITH I.G., McLANGHLIN I., MORRIS C.M., MOUNTFORT S.A., McLANGHLIN, OAKLEY A.E., TAYLOR S.A., WARD M.K., CANDY J.M. Alzheimer's disease and the aluminium hypothesis. In Nicolini N., Zatta P.F., Corain B. (eds) : *Aluminium in chemistry, biology and medicine*. Raven Press, 1991 : 85-96.

115 - ERKINJUTTI T., KETONEN L., SULKAVA R. et al. Do white matter changes on MRI and CT differentiate vascular dementia from Alzheimer's disease ? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1987, 50 : 37-42.

116 - ERKINJUTTI T., SIPPONEN J.T., LIVANAIEN M. Cerebral MMR and CT imaging in dementia. *J. Comput. Assist., Tomogr.*, 1984, 8 : 614-618.

117 - EY H., BERNARD P., BRISSET C.H. *Manuel de Psychiatrie*, 6ème Edition, 851-878.

118 - FAZEKOS F., CHAWLUK J.B., ALAVI A. MR signal abnormalities at 1,5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *A.J.R.*, 1987, 149 : 351-356.

119 - FEHER J.P., LARRABEE G.J., CROOK T.H. Factors attenuating the validity of the geriatric depression Scale in the dementia population. *JAGS*, 1992, 40 : 906-909.

120 - FEHER E.P., MAHURIN R.K., INBODY B., ROGERS W.B., CROOK T., PIROZOLLO F.J. Anosognosia in Alzheimer's disease. *Neuropsychiat. Neuropsychol. Behav. Neurol.* 1991, 4 : 136-146.

121 - FILLIT H., DING W., BUEE L., KALMAN J., ALSTIEL L., LARDOW B., WOLFKLEIN G. Elevated circulating tumor necrosis factor levels in Alzheimer's disease. *Neurosci. Let.*, 1991, 129 : 318-320.

122 - FLAMENT S., DELACOURTE A. Abnormal form species are produced during Alzheimer's disease neurodegenerating process. *FEBS Let.*, 1989, 247 : 213-216.

123 - FLAMENT S., DELACOURTE A., HEMON B. DEFOSSEZ A. Characterization of two pathological tau variants in Alzheimer brain cortices. *J. Neuro. Sci.*, 1989, 92 : 133-141.

124 - FLAMENT S., DELACOURTE A., HEMON B., DEFOSSEZ A. Direct biochemical evidence of an abnormal phosphorylation of tau protein during Alzheimer disease. *CR Acad. Sci.*, 1989, 308 : 77-82.

125 - FLICKER C., FERRIS S.H., CROOK J., BARTUS R.T. Implications of memory and language dysfunction in the naming deficit of senile dementia. *Brain Lang.*, 1987, 31 : 187-200.

126 - FLICKER C., FERRIS S.H., CROOK T. et al. Cognitive function in normal aging and early dementia. In : J. Trober, W.H. Gipen (eds) : *Senile dementia of Alzheimer type*. Berlin, Springer Verlag, 1985 : 1-17.

127 - FONNUN F. Glutamate : a neurotransmitter in mammalian brain, *J. Neurochem*, 1984, 42 : 1-11.

- 128 - FRACKOWIAK R.S.J., POZZILI C., LEGG N.J. et al. Regional cerebral oxygen supply and utilisation in dementia. A clinical and physiological study with oxygen 15 and positron tomography. *Brain*, 1981, 104 : 753-778.
- 129 - GAINOTTI G. Disorders of emotions and affect in patients with unilateral brain damage. In : Boler F., Grafman J. (eds) : *Handbook of neuropsychology*. Vol 3, Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1989.
- 130 - GALLIN W.J., GREENBERG M.E. Calcium regulation of gene expression in neurons : the mode of entry matters. *Current Opinion in Neurobiol.*, 1995, 5 : 367-374.
- 131 - GAMES D., ADAMS D., ALESSANDRINI R. et al. Alzheimer type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F, b amyloid precursor. *Nature*, 1995, 373 : 523-527.
- 132 - GARTHWAITE J. Glutamate, nitric oxid and cell signaling in the nervous system. *Trends Neurosci.*, 1991, 14 : 60-67.
- 133 - GEMMEL H.G., SHARP P.F., SMITH F.W. Cerebral blood flow measured by SPECT as a diagnostic tool in the study of dementia. *Psychiatry Res.*, 1989, 29 : 327-329.
- 134 - GENTLEMAN S.M., PERL D.P., ALLSOP D., CLINTON J., ROYSTON M.C., ROBERTS G.W. b(A4) amyloid protein and parkinsonian-dementia complex of Guam. *Lancet*, 1991, 337 : 55-56.
- 135 - GOEDERT M. Tau protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *TINS*, 1993, 16 (11) : 460-465.
- 136 - GOEDERT M., JAKES R., GROWTHER R.A., SIX J., LOBKE U., VANDERMEEREN I., CROSBY P., TROGANOWS J.Q., LEE V.M.Y. The abnormal phosphorylation of tau protein at SER 202 in Alzheimer disease recapitulates phosphorylation during development. *PNAS. USA*, 1993, 90 : 5066-5070.

- 137 - GOEDERT M., SPILLANTINI G., CAIRN N.J., CROWTHER R.A. Tau protein of Alzheimer paired helical filament : abnormal phosphorylation of all six brain isoforms. *Neuron*, 1992, 8 : 159-168.
- 138 - GOLDGABER D., LERMAN M.I., McBRIDE O.W. et al. Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid Alzheimer's disease. *Science*, 1987, 235 : 877-880.
- 139 - GOOD P.F., PERL D.P. Aluminium in Alzheimer's. (letter). *Nature*, 1993, 362 : 418.
- 140 - GOODIN D.S. SQUIRES K.C., STARR A. Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. *Brain*, 1978, 101 : 635-648.
- 141 - GOUDEMAMAND M., THOMAS P. Anxiété, dépression, démence. *Rev. Prat.*, 1994, 44 (11) : 1448-1452.
- 142 - GREENAMYRE J.T., MAREGOS W.F., ALBIN R.L., PENNEY J.B., YOUNG A.B. Glutamate transmission and toxicity in Alzheimer's disease. *Prog. Neuro. Psycho. Pharmacol. Biol. Psychiatry*, 1988, 12 : 421-430.
- 143 - GREENAMYRE J.T., PENNEY J.B., D'AMATO C.J., YOUNG A.B. Dementia of the Alzheimer's type : changes in hippocampal L [³H] glutamate binding. *J. Neurochem.*, 1987, 48 : 543-551.
- 144 - GREENAMYRE J.T., PENNEY J.B., YOUNG A.B., D'AMATO C.J., HICKS S.P., SHOULSON I. Alterations in l-glutamate binding in Alzheimer's and Huntigton's diseases. *Science*, 1985, 227 : 1496-1499.
- 145 - GREENAMYRE J.T., YOUNG A.D. Excitatory aminoacid and Alzheimer's disease. *Neurobiol. of Aging*, 1989, 10 : 593-602.
- 146 - GREENWALD B.S., KRAMER-GINSBERG E., MARIN D.B. et al. Dementia with coexistent major depression. *Am. J. Psychiat.*, 1989, 146 : 1472-1478.

147 - GROBER E., BUSCHKE H., CRYSTAL H. et al. Screening for dementia by memory resting. *Neurology*, 1988, 38 : 200-203.

148 - HABERT M.O., SPAMPINATO U., LEBATAHI R., PIKETTY M.L., ASKIENNAZY S. Intérêt de l'image fonctionnelle dans les démences et la dépression chez le sujet âgé. *Revue de la Société de Psychogériatrie de Langue Française*, 1991, 10 : 20-26.

149 - HABERT M.O., SPAMPINATO U., MAS J.L., PIKETTY M.L., BOURDEL M.C., DE RECONDO J., RONDOT P., ASKIENNAZY S. A comparative technetium 99m hexamethylpropylene amine oxime. SPET study in different type of dementia. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1991, 18 (1) : 3-11.

150 - HABIB M. Démences de type Alzheimer. Aspects cliniques et neuropsychologiques. *Maladies d'Alzheimer*. Toulouse 1989. Ed. Masson, 19-40.

151 - HACHINSKI V.C., LANSSEN N.A., MARSCHALL J. Multi infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*, 1974, 207-209.

152 - HACHINSKI V.C., POTTER P., MERSKY H. Leukoaraiosis. *Arch. Neurol.*, 1987, 44 : 21-23.

153 - HAGA S., AKAI K, ISHII T. Demonstration of microglial cells in and around senile (neuritic) plaques in the Alzheimer's brain : an immunochemical study using a novel monoclonal antibody. *Acta neuropathol.*, 1989, 77 : 569-575.

154 - HALLIDAY G., McCANN H., FLOWERS D., BROE G.A., HARPER C.J. Regional analysis of pathological markers in Alzheimer's disease. *Proct. Aust. Neurosci.*, 1992, 3 : 140.

155 - HAMILTON M. Developpement of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.*, 1967, 6 : 278-296.

156 - HAMMOND C., TRITSCH D. Les neurotransmetteurs. Ed Doin, 1990, 329-364.

157 - HAMMOND C., TRITSCH D. Neurobiologie cellulaire, Ed Doin, 1991, 1-28.

158 - HAUW J.J., DUYPCHAERTS C., DELAERE P. LAMY C. Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer et du vieillissement cérébral. Toulouse, Masson, 1989 : 2-18.

159 - HAXBY J.V., GRADY C., DUARA J., SCHAGETTERN N., BERG G., RAPPOPORT S.I. Neocortical metabolic abnormalities precede memory cognitive defects in early Alzheimer's type dementia. Arch. Neurol., 1986, 43 : 882-885.

160 - HENDRIKS L., VAN DULJIN C.M., CRAS P., CRUTS M., VAN HUL W., VAN HARSKAMPS F., WARREN A., McINNIS M.G., ANTONARAKAKIS S.E., MARTIN J.J., HOFMAN A., VAN BROECKHOVEN C. Presenile dementia and cerebral hemorrhage linked to a mutation of codon 692 of the b amyloid precursor protein gene. Nature Genet., 1992, 1 : 218-221.

161 - HENNEBERRY R.C., NOVELLI A., COX J.A., LYSKO P.G.. Neurotoxicity at the NMDA receptor in energy compromised neurons. An hypothesis for cell death in aging and disease. Ann NY acad Sci, 1989, 568 : 225-233.

162 - HENSLEY H., CARNEY J.M., MATTSON M.P. et al. A model for b amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide : relevance to Alzheimer's disease. PNAS, 1994, 91 : 3270-3274.

163 - HOF P.R., NIMCHISKY E.A., BUEE SCHERRER V., BUEE L., NASRALLAH J., HOTTINGER A.F., PUROHIT D.P., LOERZEL A.J., STEELE J.C. DELACOURTE A., BOURRAS C., MORRISON J.H., PERL D.R. Amyotrophic lateral sclerosis / parkinsonism-dementia complex of Guam : quantitative neuropathology, imunohistochemical analysis of neuronal vulnerability and comparison with related neurodegenerative disorders. Acta Neuropathol., 1994, 88 : 397-404.

164 - HUFF F.J., CORKINS-GROWDON J.H. Semantic impairment and anomia in Alzheimer's disease. Brain Lang. 1986, 28 : 235-249.

165 - HUFF R.J., ANERBACH J., CHARTERAVARTI A. et al. Risk of dementia in relatives of patients with Alzheimer's disease. Neurology, 1988, 38 : 786-790.

- 166 - HYMAN B.T., VAN HOESEN G.W., KROMER L.J., DAMASIO A.R. Perforant pathway changes and the memory impairment of Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1986, 20 : 472-781.
- 167 - IHARA Y. Massive somatodendritic sprouting of cortical neurons in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 1988, 459 : 138-144.
- 168 - ISHII T., MORIYOSHI LE., SUGIHARA T., SAKWADA K., KADOTANI H., JAKOI M., ALAZAWA C., SHIGEMOTO R., MIZUNO N., MASU N. AND NAKANISHI S. Molecular characterization of the family of N methyl D aspartate receptor submits. *J. Biol. Chem.*, 1993, 268 : 2836-2843.
- 169 - JAKOI E.R., SOMPONG SOMBATI, GERWIN C., DE LORENZO R.J. Excitatory aminoacid receptor activation produces a selective and long lasting modulation of gene expression in hippocampal neurons. *Brain Res.*, 1992, 582 : 282-290
- 170 - JARVIK L.F., SMALL G.W. The dementia syndrome. *Lancet*, 1983, 11 (8313) : 1443-1445.
- 171 - JOACHIM C.L., MORRIS J.H., SELKOE D.J. Clinically diagnosed Alzheimer's disease : autopsy results in 150 cases. *Ann. Neurol.*, 1988, 24 : 50-56.
- 172 - KAHN R.L., ZARIT S.H., HILBERT N.M., NIEDERCHE G. Memory complaint and impairment in the aged. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1975, 32 : 1569-1573.
- 173 - KANG J., LEMAIRE H.G., UNTERBECK A. et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*, 1987, 325 : 733-736.
- 174 - KERTESZ A., APPEL J., FISMAN M. The dissolution of language in Alzheimer's disease. *Can. J. Neuro. Sci.*, 1986, 13 : 415-418.
- 175 - KIELHOLZ P. Le concept de la dépression masquée. *Acta Psychiat. Scand.*, 1979, 37 : 336-351.

- 176 - KLECHNER N.W., DINGLEDINE R. Requirement for glycine in activation of NMDA receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Science*, 1988, 241 : 835-837.
- 177 - KNESEVICH J.W., MARTIN R.L., BERG L, DANZIGER W. Preliminary report on affective symptoms in the early stages of senile dementia of the Alzheimer's type. *Am. J. Psychiatry*, 1983, 140 : 233-235.
- 178 - KOSIK K.S. The molecular and cellular biology of tau. *Brain Pathology*, 1993, 3 : 39-43.
- 179 - KOSIK K.S., DOFFY L.K., DOWLING M.M., ABRAHAM C., McCLUSKEY A., SELKOE D.J. Microtubule associated protein 2 : monoclonal antibodies demonstrate the selective incorporation of certain epitopes into Alzheimer's disease. *PNAS.*, 1986, 83 - 30 : 4044-4048.
- 180 - KOSIK K.S., ORECCHIO L.D., BAKALIS S., NEVE R.L. Developmentally regulated expression of specific tau sequences, *Neuron*, 1989, 2 : 1389-1397.
- 181 - KOWALL N.W., BEAL M.F. Cortical somatostatin neuropeptide Y and NADPH diaphorase neurons : normal anatomy and alteration in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 1988, 23 : 105-114.
- 182 - KPNOPMANN D.S., NISSEN N.J. Implicit learning in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology*, 1987, 37 : 784-788.
- 183 - KRAL V.A. Senescent forgetfulness benign and malignant. *Canad. Med. J.*, 1962, 86 : 257-260.
- 184 - KREMIN H. Spared naming without comprehension. *Journal of Neurolinguistics*, 1986, 2 : 131-150.
- 185 - LAMBALLE F. Les récepteurs tyrosine kinase (TrK) récepteur à forte affinité des neurotrophines. *M / Sciences*, 1995, 11 : 1071-1080.

186 - LANDSBERG J.P., McDONALD B., WATT F. Absence of aluminium in neuritic plaque cores in Alzheimer's disease. *Nature*, 1992, 360 : 65-68.

187 - LANTERI-LAURA L., PISTOIA D.E.L. Pathologie du langage chez l'adulte, E.M.C., 1988, 6 : 37130 C¹⁰.

188 - LEE V.M.Y., BALIN J., OTVOS JR L. AND TROJANOWSKI J.Q. A68 : a major submit of paired helical filaments and derivated forms of normal tau. *Science*, 1991, 251 : 675-678.

189 - LEGER J.M. Psychogériatrie. Monographie. *Revue du Praticien*, 1994, 44 (11) : 1423-1425.

190 - LEGER J.M., CLEMENT J.P. Démence et affectivité. *Confront. Psychiat.*, 1991, 33 : 63-65.

191 - LEGER J.M., CLEMENT J.P. La dépression du sujet âgé. *Dialogue*, Janv. 94 : 1-6.

192 - LEGER J.M., CLEMENT J.P., TESSIER J.F. Dépression, vieillissement et démence. *Confront. Psychiat.*, 1989, 103-119.

193 - LEGER J.M., LEVASSEUR M., BENOIT N., BARON J.C., TRAN DINH S., BOLGERT F., COHEN L., BRUNET P., SIGNORET J.L. Apraxie d'aggravation lentement progressive. Etude par IRM et tomographie à positon dans 4 cas. *Revue Neurologique (Paris)*, 1991, 147 (3) : 183-191.

194 - LEGER J.M., TESSIER J.F. La dépression du sujet âgé. *Neurology*, 1986, 13 (1) : 405-411.

195 - LEGER J.M., TESSIER J.F., THERME J.F. Le suicide du sujet âgé. *Rev. Prat.*, 1987, 37 (13) : 731-736.

196 - LEVY LAHAD E., WASCO W. et al. Candidate gene for chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*, 1995, 269 : 973-977.

- 197 - LEVY LAHAD E., WISJMAN E.M., NEMENS E., ANDERSON L., GODDARD K.A.B., WEBER J.L., BIRD T.D., SCHELLENBERG G.D. A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science*, 1995, 269 : 970-973.
- 198 - LIA Y.C.J., LEBO R.V., CLAWSON G.A. et al. Human prion protein : cDNA molecular cloning, chromosomal mapping and biological implications. *Science*, 1986, 233 : 364-367.
- 199 - LINDWALL G., COLE R.D. Phosphorylation affects the ability of tau protein to promote microtubule assembly. *J. Biol. Chem.*, 1984, 259 : 5301-5306.
- 200 - LODGE D., JOHNSON K.M. Non competitive excitatory aminoacid. *TIPS*, 1990, 11 : 81-86.
- 201 - LOEB C., GANDOLFO C. Diagnostic evaluation of degenerative and vascular dementia. *Stroke*, 1983, 14 : 399-401.
- 202 - LOWLOR B.A., KENNETH L.D. Does modulation of glutamate function represent a viable therapeutic strategy in Alzheimer's disease ? *Biol. Psychiatry*, 1992, 31 : 337-350.
- 203 - LYSKO P.G., COX J.A., VIGANO M.A., HENNEBERRY R.C. Excitatory aminoacid neurotoxicity at the NMDA receptor in cultured neurons : pharmacological characterized. *Brain Res*, 1989, 499 : 258-266.
- 204 - MAHENDRA B. : Depression and dementia. *Psychol. Medecine*, 1985, 15 : 227-236.
- 205 - MANELFE C., ARRUE P., BERRY I. In : Signoret J.L., Hauw J.J. (eds) : *Maladie d'Alzheimer et autres démences. Médecine et Sciences*, Ed Flammarion, 419-435.
- 206 - MANN D.M.A., YATES P.O. Serotonin nerve cells in Alzheimer's disease. *J. Neurol., Neurosurg. Psychiat.*, 1982, 43 : 113-119.
- 207 - MARSH G.G., MARKHAM C.M., ANSEL R. Levodopa's awakening effect on patients with parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1971, 34 : 209-218.

208 - MARTIN A., BROWNE P., COX C. et al. On the nature of the verbal memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain Lang*, 1985, 25 : 323-341.

209 - MARTINEAU W, SANCHEZ M., VERLINGUE M. et al. Dépression et détérioration ; intérêt d'un diagnostic et d'un traitement précoce chez le vieillard. *Rev. Fr. Psychiatr.*, 1986, 4 : 3-9.

210 - MARTINOT J.L., HARDY M.D.P., FELINE A., HURET J.D., MAZOYER B., ATTAR-LEVY D., PAPPATA S., SYROTA A. Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state : a confirmation. *Am. J. Psychiatry*, 1990, 147 : 1313-1317.

211 - MAS J.L., A. ALPEROVITCH, DEROUESNE C. Données épidémiologiques sur la démence de type Alzheimer. *Concilia Medica*, 1986, 1 : 4-11.

212 - MASTERS C.L., MULTHAU G., SIMMS G. et al. Neuronal origin of cerebral amyloid neurofibrillary tangles of Alzheimer's contain the same protein as the amyloid plaque cores and blood vessels. *EMBO J.*, 1985, 4 : 2757-2763.

213 - MATSUBARA E., HIRAI S., AMARI M., SHOJI M., YAMAGUCHI H., OKAMOTO K., ISHIGURO K., HARIGAYA Y., WAKABAYASHI W. Alpha-1 antichymotrypsin as a possible marker for Alzheimer type dementia. *Ann. Neurol.*, 1990, 28 : 561-567.

214 - MATTSON M.P. Antigenic changes similar to these seen in neurofibrillary tangles are elicited by glutamate and Ca^{++} influx in cultured hippocampal neurons. *Neuron*, 1990, 2 : 105-117.

215 - MATTSON M.P., DOU P., KATER S.B. Outgrowth-regulating actions of glutamate in isolated hippocampal pyramidal neurons. *J. Neurosci.*, 1988, 8 : 2087-2100.

216 - MATTSON ML, CHENG B, DAVIS B, BRYANT K, LIEBERBURG I, RYDEL RE. β amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neuronal vulnerable to excitotoxicity. *J Neurosci.*, 1982, 12 : 376-389.

217 - MAYER M.L., VYRKLYCKY L.J., CLEMENTS J. Regulate of NMDA receptor desensitization in mouse hippocampal neurons by glycine. *Nature*, 1989, 338 : 425-427.

- 218 - McALLISTER T.W. Overview : pseudodementia. *Am. J. Psychiatry*, 1983, 140 : 528-533.
- 219 - McCLURE R.J., PANCHALINGHAM K., KLUNK W.E., PETTERGREW J.W. ¹H NMR in vitro study of amino-acids in Alzheimer's disease brain. *Soc. Neurosci.*, 1992, Abstract 17 : 725.
- 220 - McDUFF T., SUMI S.M. Subcortical degeneration in Alzheimer's disease. *Neurology*, 1985, 35 : 123-126.
- 221 - McGEER P.L., McGEER E., ROGERS J., SIBLEY J. Anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease. *Lancet*, 1990, 335 : 1037 (Letter).
- 222 - McKHANN G., DRACHMAN D., FOLSTEIN M., KATZMAN R., PRICE D., STADLAN E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRA Work Group under the auspices of department of Health and Human Service task force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 1984, 34 : 939-944.
- 223 - MEHRAIEN P., YAMADA M., TARNOSWKA-DZIDUSZKO E. Quantitative study on dendrites and dendritic spines in Alzheimer's disease and senile dementia. *Adv. Neurol.*, 1975, 12 : 453-458.
- 224 - MESULAM M.M. Primary progressive aphasia. Differentiation from Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 1987, 22 : 533-534.
- 225 - MICHEL P., COMMENGES D., DARTIGUES J.F. et al. Study of the relationship between aluminium concentration in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *In* : Iqbal K., McLachlan D.R.C., Winblad B. et al. (eds) : Alzheimer's disease basis mechanisms, diagnostics and therapeutics. New York, Wiley, 1991, 387-391.
- 226 - MICHON A., DEWEER B., PILLON B., AGID Y., DUBOIS B. Relation of anosognosia to lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1994, 57 (7) : 805-809.

227 - MOHR E.M., BRUNO G., FOSTER N., GILLEPSIE M., COX C., HARE T.A., TAMMINGA C., FEDIO P., CHASE T.N. Gaba antagonists therapy for Alzheimer's disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 1986, 9 : 257-263.

228 - MONTFORT J.C. Agressivité du sujet âgé : quand et comment font-ils la traiter ? *Rev. Prat.*, 1994, 44 (11) : 1426-1430.

229 - MONTJOY C., ROSSOR M., IVERSEN C., ROTH M. Correlation of cortical cholinergic and GABA deficits with quantitative neuropathological findings in senile dementia. *Brain*, 1984, 107 : 507-518.

230 - MONYER H., HARTLEY D.M., CHOI D.W. 21 aminosteroids attenuate excitotoxic neuronal injury in cortical cell cultures. *Neuron*, 1990, 5 : 121-126.

231 - MORRIS R.G., KOPELMAN M.D. The memory deficits in Alzheimer type dementia : a review. *Quart J. Exp. Psychol.*, 1986, 38A : 575-602.

232 - MORRIS R.G.M., ANDERSON E., LYNCH G.S., BAUDRY M. Selective impairment of learning and blockage of long term potentiation by an N-methyl-D-aspartate antagonist, AP5. *Nature*, 1989, 319 : 774-776.

233 - MORRISON J.H., VICKERS J.C., HUNTLEY G.W., BROSE N., GASIC G.P., JAHN R., HEINEMAN S.F. Differential distribution of NMDAR1 immunoreactivity in prefrontal and entorhinal cortices of monkey and human. *Soc. Neurosci. Abstract* 19 : 472.

234 - MORTIMER J.A., PIROZZOLO F.J., HANSCH E.C. et al. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson disease. *Neurology*, 1982, 32 : 133-137.

235 - MULLAN M., HOULDEN H., WINDELPRECHT M., FIDONI L. LOMBARDI C., DIAZ P., ROSSOR M., CROOK R., HARDY J., DUFF K., CRAWFORD F. A locus for familial early onset Alzheimer's disease on the long arm of chromosome 14, proximal to the a-1 antichymotrypsine gene. *Nature Genet.*, 1992, 2 : 340-342.

236 - MURELL J., FARLOW M., GHETTI B., BENSON M.D. A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. *Science*, 1991, 254 : 97-99.

237 - NAKAJIMA Y., IWAKABE H., AKAZAWA C., NAWA H., SHIGEMOTO R., MIZUNO N. AND NAKANISHI S. Molecular characterization of a novel retinal metabotropic glutamate receptor in Glu R6 with a high agonist selectivity for L2 amino 4 phosphonobutyrate. *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, 11 : 868-873.

238 - NAMBA Y., TOMONAGA Y., KAWASAKI H., OTOMO E., IKEA K. Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangle in Alzheimer's disease and Kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Res.*, 1991, 541 : 163-166.

239 - NEARY D., SNOWDEN J.S., BOWEN D.M., SIMS N.R., MANN D.M.A., BENTON J.S., NOTHEM B., YATES P.O., DAVIDSON A.N. Neuropsychological syndromes in presenile dementia due to cerebral atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1986, 49 : 163-174.

240 - NERVE R.L., HARRIS P., KOSIK K.S., KURNIT D.M. AND DONLON T.A. Identification of CDNA clones for the human microtubule-associated protein tau, and chromosomal localisation of the genes for tau and microtubule-associated protein 2. *Mol. Brain Res.*, 1986, 1, 27 : 271-280.

241 - NORDBERG A., HARTVIG A., LILJA A., VIITANEN M., AMBERCA K., LUNDQUIST H., ANDERSSON Y., ULIN J., WINBLAD B., LANGSTROM B. Decreased uptake and binding of ¹⁴C-nicotine in brain of Alzheimer patients as visualized by positron emission tomography. *J. Neurol. Transm.*, 1990, 2 (3) : 215-225.

242 - NOWACK L., BREGESTOSTOVLER P., ASCHER S., HERBERT A., PROCHIANTZ A. Magnesium gate glutamate activated channels in mouse control neurons. *Nature*, 1984, 307 : 462-465.

243 - NUDEL U., ZAKUT R., SHANI M., NEURMAN S., LEVY Z., YAFFE D. The nucleotide sequence of the rat cytoplasmic b-actin gene. *Nucleic Acids Res.*, 1983, 11 : 1759-1771.

244 - OBLER L.K. Review of "Le langage des déments". *Brain and Language*, 1981, 12 : 375-386.

245 - OCTAVE J.N. Le précurseur du peptide amyloïde de la maladie d'Alzheimer. *Actualités sur la Maladie d'Alzheimer*, Ed Solal, 1994 : 29-36.

246 - OESCH B., WESTAWAY D., WALCHILI M. et al. A cellular gene encodes crapie PrP 27-30 protein. *Cell*, 1985, 40 : 735-746.

247 - OHISHI H, SHIGEMOTO R, NAKANISHI S, MIZUNO N. Distribution of messenger RNA for metabotropic glutamate receptor, m Glu R2 in the central nervous system of the rat. *Neurosci.*, 1993, 53 : 1009-1018.

248 - ORGOGOZO J.M. Enquête étiologique des démences séniles : maladie de type Alzheimer et autres démences séniles. *Fondation Nationale de Gérontologie*, Paris, 1984.

249 - PAGES J.C. Encephalopathies spongiformes et prions, liaison fatale ? *Med. Sci.*; 1993, 9 : 1404-1408.

250 - PEARSON R.C.A., ESIRI M.M., HIORNS R.W., WILCOCK G.K., POWELL T.P.S. Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer's disease. *PNAS*, 1985, 82 : 4531-4534.

251 - PERICAK-VANCE M, BEBOUT J.L., GASKELL P.C. Jr, YAMAOKA L.H., HUNG W.Y., ALBERTS M.J., WALKER A.P., BARTLETT R.J., HAYNES C.A., WELSH K.A., EARL N.L., HEYMAN A., CLARCK C.M., ROSES A.D. Linkage studies in familial Alzheimer disease evidence for chromosome 19 linkage. *Am. J. Hum. Genet.*, 1991, 48 : 1034-1050.

252 - PERL D.P., BRADY A.R. Alzheimer's disease : X-ray spectrometric evidence of aluminium accumulation in neurofibrillary tangle-bearing neurons. *Science*, 1980, 208 : 187-199.

253 - PETIT H., LERPS D., DELACOURTE A., LEGER J.M. Maladie d'Alzheimer et ses limites. *Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française*, Edition Masson, Tome II, 13-18 Juin 1988.

- 254 - PHILLIPOT M.P., COSTA D., BURNS A., LEVY R., ELL P.J. Single photon emission tomography in Alzheimer's disease. A longitudinal study of changes in relatives regional blood flow. *Int. J. Geriat. Psychia.*, 1991, 6 : 767-774.
- 255 - PIN J.P., BOCKAERT J. Get receptive to metabotropic glutamate receptors. *Current Opinion in Neurobiology*, 1995, 5 : 342-349.
- 256 - POGO B.G.T., CASALS J., ELIZAN T.S. A study of viral genoms and antigens in brains of patients with Alzheimer's disease. *Brain*, 1987, 110 : 907-915.
- 257 - POUPLARD-BARTHELEIX A., EMILE J., VINCENT-PINEAU F. Autoanticorps circulants anti-cellule à prolactine de l'hypophyse humaine et maladie d'Alzheimer. *Rev. Neurol.*, 1993, 139 : 187-191.
- 258 - PRICE D.L., WHITEHOUSE P.J., STRUBLE R.G., CLARK A.J., COYLE J.T., DELONG M.R., HEDREEN J.C. Basal forebrain cholinergic systems in Alzheimer's disease and related dementias. *Neurosci. Comment*, 1982, 1 : 84-92.
- 259 - RANSON R.W., STEC N.L. Cooperative modulation of ³H MK801 binding to the N methyl D aspartate receptor in channel complex by L Glutamate, glycine and polyamines. *J. Neurochem.*, 1988, 51 : 830-836.
- 260 - RAPESAK S.Z., ARTHUR S.A., BLIKEN D.A. et al. Lexical agraphia in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*, 1989, 46 : 65-68.
- 261 - RAPESAK S.Z., CROSWELL S.C., RUBENS A.B. Apraxia in Alzheimer's disease. *Neurology*, 1989, 39 : 664-668.
- 262 - RASCOL O. Neurochimie et neuropharmacologie de la maladie d'Alzheimer. Toulouse, 1989. Ed Masson : 41-53.
- 263 - RAVEN J.C. Progressive Matrice. Forme PMC. Issy les Moulineaux, Editions Scientifiques et Psychotechniques, 1981, 57 pages.

- 264 - REISBERG B., GORDON B., McCARTHY M., FERRIS S.H., DE LEON M.J. Insight and dural accompanying progressive cognitive decline in normal aging and Alzheimer's disease. In : Geriatric Psychiatry : Ethical and Legal Issue. Washington DC, Apa Press, 1985.
- 265 - REZEK D.L., MORRIS J.C., FUFFING K.H. et al. Periventricular white matter lucencies in SDAT and in normal aging. *Neurology*, 1987, 37 : 1365-1368.
- 266 - RITCHIE K. Senile dementia of the Alzheimer type (SDTA) : epidemiology and public health issue. *L'année gérontologique*, 1995 (supplément 2) : 13-30.
- 267 - ROBERT PH., MIGNECO O., DAR COURT J., RICQ O., AUBIN V., BONHOMME P., PRINGUEY D. LAPALUS F., DAR COURT G. Correlation between 99mTc-HMPAO brain uptake and severity of dementia in Alzheimer's disease. *Dementia*, 1992, 3 : 15-20.
- 268 - ROGERS J., KIRDY L.C., HEMPELMAN S.R., BERRY D.L., McGEER P.L., KASZNIAK A.W., ZALINSKI J., COFIELD M., MANSUKHANI L, WILLSON P., KOGAN F. Clinical trial of indometacin in Alzheimer's disease. *Neurology*, 1993, 43 : 1609-1611.
- 269 - ROGERS J., LUBERT-NAROD J., STRYREN S.D., LIVIN W.H. Expression of immune system-associated antigen by cells of the human central nervous system : relationship to the pathology of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 1988, 9 : 330-349.
- 270 - ROGERS J., MORRISON J.H. Quantitative morphology and regional and laminal distributions of senile plaques in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 1985, 5 : 2801-2808.
- 271 - ROGERS R.L., MEYER J.S., MORTEL K.F., MAHURIN R.K., JUDO B.W. Decreased cerebral blood flow precedes multi-infarct dementia, but follows senile dementia of Alzheimer type. *Neurology*, 1986, 36 : 1-16.
- 272 - ROSENBERG P.A., AMIN S., LEITNER M. Glutamate uptake disguises neurotoxic potency of glutamate agonists in cerebellar cortex in dissociated cell culture. *J. Neurosci.*, 1992, 12 : 56-61.

273 - RUBERG M., AGID Y. Dementia in Parkinson's disease. In : L. Iversen, S.D. Iversen, S.H. Snyder (eds). Handbook of psychopharmacology : psychopharmacology of aging nervous system. Vol. 20, New York. Plenum Press, 1988 : 157-205.

274 - SALMON E., FRANCK G. Positron emission tomography study in Alzheimer's disease and Pick's disease. Arch. Gerontol. Geriatric, 1989, suppl. 1 : 241-247.

275 - SANDSON J., OBLER L.K., ALBERT M.L. Language changes in healthy aging and dementia. In : S. Rosenberg (ed) : Advanced in applied psycholinguistics. Cambridge : Cambridge University Press. 1987.

276 - SAFER J. Infectious amyloid, prions, unconventional viruses and disease. Neurobiology of Aging, 1994, 15 (2) : 379-381.

277 - SAUNDERS A.M., SCHMADER K., BREITNER J.C.S., BENSON M.D., BROWN W.T., GOLDFARB L., GOLDGADER D., MANWARNING M.G., SZYMANSKI M.K., McCOWN N., DOLE K.C., SCHMECHEL D.E., STRITTMATTER W.J., PERICAK-VANCE M.A., ROSES A.D. Apolipoprotein E4 allele distribution in late onset Alzheimer's disease and in other amyloid-forming diseases. Lancet, 1993, 342 : 710-711.

278 - SAUTIERE P.E., SINDOU P., COURATIER P., HUGON J., WATTEZ A., DELACOURTE A. Tau antigenic changes induced by glutamate in rat primary culture model : a biochemical approach. Neurosci. Lett., 1992, 140 : 206-210.

279 - SAUTIERE P.E., WALLOIS L., CAILLET-BOUDIN M.L., WATTEZ A., COCQUERELLE C., BAILLEUL B., DELACOURTE A. Un modèle cellulaire pour l'étude de la formation des protéines tau pathologiques de type Alzheimer. Actualités sur la maladie d'Alzheimer, 1994, 171-174.

280 - SAVORY J., HERMAN M.M., KATSETOS C.D., WILLS M.R. Aluminium and neurodegenerative disorders. In : Nicolini M., Zatta P.F., Corain B. (eds) : Aluminium in chemistry biology and medicine. Raven Press, 1991 : 45-52.

281 - SCHACHTER D.L. Toward a cognitive neuropsychology of awareness ; implicit knowledge and anosognosia. J. Clin. Exp. Neuropsychol., 1990, 12 (1) : 155-178.

- 282 - SCHELLENBERG G.D., BIRD T.D., WISJMAN E.M., ORR H.T., ANDERSON L. NEMENS E., WHITE J.A., BONNYCASTLE L., WEBER J.L., ALONSO M.E., POTTER H., HESTON L.L., MARTIN H.G. Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science*, 1992, 258 : 668-671.
- 283 - SCHMITT L. *Psychiatrie gériatrique*. 1987. Année gérontologique. Maloine, Ed. Paris, pp 147-155.
- 284 - SCHOEFF D.D., CONN P.J. Metabotropic glutamate receptors in brain function and pathology. *Trends Pharmac. Sci*, 1993, 14 : 13-20.
- 285 - SCHWARTZ M.F., MARIN O.S.M., SAFFRAN E.M. Dissociations of language function in dementia. A case study. *Brain and Language*, 1979, 7 : 277-306.
- 286 - SCOTT C.W., VKLILA A.B., LO M.M.S., NORIS T.E. AND CAPUTO C.B. Tau protein induced bundling of microtubules in vitro : comparison of different tau isoforms and a tau protein fragments. *J. Neurosci. Res.*, 1993, 33 : 19-29.
- 287 - SELKOE D.J., Alzheimer's disease : a central role for amyloid. *J. Neurop. Exp. Neurol.*, 1994, 53 : 438-447.
- 288 - SHENG M., GREENBERG M.E. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous central system. *Neuron*, 1990, 4 : 477-485.
- 289 - SHERRINGTON R., ROGAEV E.I., LIANG Y., MOGOEVA E.A., LEVESQUE G. et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 1995, 375 : 754-760.
- 290 - SIGNORET J.L., BENOIT N. Examen de la mémoire, *Rev. Prat.*, 1991, 41 (10) : 866-868.
- 291 - SIGNORET J.L., NORTH P. *Les praxies gestuelles*. Paris, Masson, 1979.

- 292 - SINDOU P. COURATIER P., BARTHE D., HUGON J. A dose dependent increase of tau immunostaining is produced by glutamate toxicity in primary neuronal cultures. *Brain Res.*, 1992, 572 : 242-246.
- 293 - SINDOU P. LESORT M. COURATIER P. YARDIN C. ESCLAIRE F. AND HUGON J. Glutamate increases tau phosphorylation in primary neuronal cultures from fetal rat cerebral cortex. *Brain Res.*, 1994, 646 : 124-128.
- 294 - SINET P.M. Génétique et biologie moléculaire. In : J.L. Signoret, J.J. Hauw (eds) : *Maladie d'Alzheimer et autres démences. Med./Sciences. Flammarion*, 1991 : 177-184.
- 295 - SKA B. Production de postures et de mouvements volontaires dans la démence de type Alzheimer. *Actualités sur la maladie d'Alzheimer. Ed. Solal*. 1994 : 277-281.
- 296 - SMITH S. Dynamic changes of synaptic structure under normal and experimental conditions. *Soc. Neurosci.*, 1987, Abstract 13 : 1001.
- 297 - SPENCER P.S., HUGON J., LUDOLPH A.C., NUNN B. Guam ALS-PDC : possible causes. *Science*, 1993, 202 : 825.
- 298 - ST GEORGE HYSLOP P.H., HAINES J.L., FARRER L.A., POLINSKY R., VAN BROECKHOVEN C. et al. Genetic linkage studies suggest that Alzheimer's disease is not a single homogeneous disorder. *Nature*, 1990, 347 : 194-197.
- 299 - ST GEORGE HYSLOP P.H., TANZI R.E., POLINSKY A.J. et al. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science*, 1987, 235 : 885-890.
- 300 - STARKSTEIN D.E., FEROROFF J.P., PRICE T.R., LEIGUARDA R., ROBINSON R.G. Anosognosia in patients with cerebro-vascular lesions. A study of causative factors. *Stroke*, 1992, 23 (10) : 1446-1453.
- 301 - STEEL H., FELDMAN P.G. Diagnosing dementia and its treatable causes. *Geriatrics*, 1979, 34 : 79-88.

- 302 - STOUDEMIRE A., HILL C.D., MORRIS R., MARTINO SALTZMAN D., LEWISON B. Long term affective and cognitive outcome in depressed older adults. *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150 : 896-900.
- 303 - STRITTMATTER W.J., WEISGRABER K.H., HUANG D.Y., DONG L.M., SALVESEN G.S., PERICAK-VANCE M., SCHMECHEL D., SAUNDERS A.M., GOLDGABER D., ROSES A.D. Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta-peptide isoform - specific effects and implications for late-onset Alzheimer's disease. *PNAS*, 1993, 90 : 8098-8102.
- 304 - SUNDERLAND T., ALTERMAN I.S., YOUNT D. et al. A new scale for the assesement of depressed mood in demented patients. *Am. J. Psychiatr.*, 1988, 145 : 955-959.
- 305 - SUTTELWORTH E.C., HUBER S.J. A longitudinal study of the naming disorder of dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.*, 1989, 1 : 267-282.
- 306 - TANG C.M., MORAD M., DICHTER. Modulation of NMDA channel by extracellula H⁺. *PNAS*, 1990, 87 : 6445-6449.
- 307 - TANZI R.E., GUSELLA J.F., WATKINS P.C. et al. Amyloid b protein gene : cDNA, mRNA distribution and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science*, 1987, 235 : 880-884.
- 308 - TARDY M. Astrocyte et homéostasie. *Médecine.Sci.*, 1991, 7 : 799-804.
- 309 - TARIOT P.N., COHEN R.M., SUNDERLAND T., NENHOUSE P.A., YOUNT D., MELLOW A.M., WEINGARTNER H., MUELLER E.A., MURPHY D.L. L Deprenyl in Alzheimer's disease. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1987, 44 : 427-433.
- 310 - TATIVIAN B., PAPPATA S., PLANAS A.M., JOBERT A., BONNOT-LOURS S., CROUZEL C., DI GIAMBERADINO L. In vivo visualization of acetylcholinestérase with positon emission tomography. *Neuro Report*, 1993, 4 (5) : 535-538.
- 311 - TATOSSIAN A. Anosognosie et démence. *Actualités sur la Maladie d'Alzheimer*. Ed Solal, 1994, 197-203.

- 312 - TESSIER J.F. Psychoréhabilitation du sujet âgé. *Rev. Prat.*, 1994, 44 (11) : 1453-1456.
- 313 - TOMLINSON B.E., CORSELLIS J.A.N. Aging and the dementias. In : Humes-Adams J., Corsellis J.A.N. et Duchen L.W. (eds) : *Greenfield's Neuropathology*. Edward Arnold, London, 1984, 951-1025.
- 314 - UPADHYAYA A.K., ABOU-SALEH M.T., WILSON K., GRIME S.J. CRITCHLEY M. A study of depression in old age using single photon emission computerized tomography. *Br. J. Psychiat.*, 1990, 157, suppl. 9 : 76-81.
- 315 - VACCARINO F.M., HAYWARD M.D., NESLER E.J., DUMAN R.S. AND TALMAN J.F. Differential induction of immediate early gene by excitatory aminoacid receptor types in primary cultures of cortical and striatal neurons. *Molecular Brain Res.*, 1992, 12 : 233-241.
- 316 - VALERIO A., ALBERICI A., PATERLINI N., GRILLI M., GALLI P., PIZZI M., MEMO M., SPANO P.F. Opposing regulation of amyloid precursor protein by ionotropic and metabotropic glutamate receptors. *Neuroreport*, 1995, 6 : 1317-1321.
- 317 - VAN BROECKHOVEN C. Molecular genetics of neurodegenerative disorders : Alzheimer's disease. *Int. Acad. Biomed. Drug Res. Basel*, Karger, 1994, 7 : 44-50.
- 318 - VAN DER LINDEN M., WYNS C. et al. : Un questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire (QAM). Bruxelles. Editest, 1989.
- 319 - VERMESCH P., ROBITAILLE Y., BENIEZ L., WATTEZ A., GAUVREAU D., DELACOURTE A. Biochemical mapping of neurofibrillary degeneration in a case of progressive supranuclear palsy : evidence for general cortical involvement. *Acta Neuropathol.*, 1994, 87 : 572-577.
- 320 - WADE R. Protein study try to puzzle out Alzheimer's tangles. *Science*. 1995, Vol 267 : 793-794.
- 321 - WALKER P.D. AND CARLOCK L.R. Immediate early gene activation during the initial phases of excitotoxic cascade. *J. of Neurosci. Res.*, 1993, 36 : 588-595.

- 322 - WELLS C.E. Pseudodementia. *Am. J. Psychiat.*, 1979, 136 : 895-900.
- 323 - WESCHLER D. *Mesure de l'intelligence de l'adulte*. Paris, PUF, 1956, 292 pages.
- 324 - WESCHLER D.A. *Manuel de l'échelle clinique de mémoire*. Paris, Centre de Psychologie Appliquée, 1969.
- 325 - WESTBROOK G.L., MAYER M.L. Micromolar concentrates of Zn^{++} antagonize NMDA and GABA responses of hippocampal neurons. *Nature*, 1987, 328 : 640-643.
- 326 - WESTPHALEN R.I., DODD P.R. Excitatory amino-acid neurotoxicity : a model of its involvement in Alzheimer's disease. *Molec. Neuropharmac.*, 1992, 2 : 233-236.
- 327 - WHITEHOUSE P.J., VALE W.W., ZWEIG R.M., et al. Reduction in corticotropin releasing factor-like immunoreactivity in cerebral cortex in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 1987, 37 : 905-909.
- 328 - WILSON D. *Rehabilitation of memory*. Londres. The Guilford Press, 1987, 1 Vol.
- 329 - WISNIEWSKI H.M., MORETZ R.C., IQBAL K. No evidence for aluminium in etiology and pathogenesis fo Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 1986, 7 : 532-535.
- 330 - WISNIEWSKI K., JERVIS G.A., MORETZ R.C. Alzheimer neurofibrillary tangles in diseases other than senile and presenile dementia. *Ann. Neurol.*, 1979, 5 : 288-294.
- 331 - WITHWORTH R.H., LARSON C.M. Differential diagnosis and staying of Alzheimer's disease with an aphasia battery. 1989. *Neuropsychiatry, Neuropsychol., Behav. Neurol.*, 1 : 225-265.
- 332 - WORLEY P.F., COLE A.J., SAFFEN D.W., BARDON F.M. Regulation of immediate early genes in brain : role of NMDA receptor activation. *Progress in Brain Res.*, 1990, 101, 86 : 277-285.

333 - YESAVAGE J.A., BRINK T.L., ROSE T.L. et al. Developpement and validation of a geriatric depression screening scale : a preliminary report. *J. Psychiatr. Res.*, 1983, 17 : 37-49.

334 - YOUNG R.L., MANLEY M.W., ALEXOPOULOS G.L. "I don't know" responses in elderly depressive and dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1985, 33 : 253-257.

335 - ZUBENKO G.S. Progression of illness in the differential diagnosis of primary dementia. *Am. J. Psychiatry*, 1990, 147 : 435-438.

336 - ZUNG W.W.L. A self-rating depression scale. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1965, 12 : 63-70.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION	p. 13
II - RAPPEL CLINIQUE	p. 16
II - A. Définition des démences	p. 16
II - B. Définition de la maladie d'Alzheimer	p. 20
II - C. Description clinique de la maladie d'Alzheimer	p. 23
1 - Les troubles de la mémoire	p. 26
2 - Les troubles phasiques	p. 35
3 - Les troubles praxiques	p. 40
4 - Les troubles gnosiques	p. 42
5 - Les troubles intellectuels	p. 45
6 - Les troubles du comportement	p. 46
7 - La forme évoluée typique	p. 47
8 - Diagnostic différentiel d'une démence de type Alzheimer	p. 48
II - D. Démence et dépression	p. 52
III - RAPPEL NEUROPATHOLOGIQUE	p. 67
III - A. Dégénérescence neurofibrillaire (DNF)	p. 67
III - B. La plaque sénile	p. 69
III - C. L'amylose vasculaire cérébrale	p. 70
III - D. La perte neuronale et la modification dendritique	p. 70
III - E. Dégénérescence granulo-vacuolaire	p. 71

IV - RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE	p. 71
IV - A. Hypothèse génétique	p. 71
1 - Chromosome 21	p. 72
2 - Chromosome 19	p. 74
3 - Chromosome 14	p. 75
4 - Chromosome 1	p. 76
IV - B. Hypothèse toxique	p. 76
1 - Syndrome de Guam	p. 76
2 - L' aluminium	p. 78
IV - C. Hypothèse infectieuse	p. 79
1 - Hypothèse virale	p. 79
2 - Encéphalopathies spongiformes	p. 79
IV - D. Hypothèse immunitaire	p. 81
IV - E. Hypothèse vasculaire	p. 83
IV - F. Hypothèse neurochimique	p. 85
1 - Théorie cholinergique	p. 85
2 - Théorie glutamatergique	p. 87
3 - Autres neurotransmetteurs	p. 89
V - PATHOLOGIE MOLECULAIRE	p. 94
V - A. Plaque β amyloïde	p. 94
V - B. La dégénérescence neurofibrillaire (DNF), Tau-PHF	p. 97

VI - MODELE D'ETUDE DE L'ACCUMULATION DE LA PROTEINE TAU LIEE À L'EXCITOTOXICITE	p. 99
VI - A. Excitotoxicité glutamatergique	p. 99
1 - Glutamate : neurotransmetteur exciteur	p. 99
2 - Les récepteurs glutamatergiques	p. 100
3 - La dégénérescence neuronale excitotoxique	p. 106
VI - B. But du travail	p. 108
VI - C. Matériel et méthodes	p. 109
1 - Mise en culture des cellules nerveuses cérébrales	p. 109
2 - Intoxication au glutamate et traitements pharmacologiques	p. 113
3 - Evaluation de la survie neuronale	p. 114
4 - Extraction des ARN totaux	p. 115
5 - DOT-BLOT des ARNm de tau	p. 115
6 - Quantification du marquage autoradiographique	p. 118
VI - D. Résultats	p. 118
1 - Evaluation de la survie neuronale	p. 118
2 - Variation de l'expression des ARNm de tau à 1 h et 3 h après exposition glutamatergique	p. 120
3 - Modulations pharmacologiques de l'expression génique de la protéine tau	p. 121
VI - E. Discussion	p. 124
VII - CONCLUSION	p. 128
BIBLIOGRAPHIE	p. 131

LISTE DES ILLUSTRATIONS

- Figure 1 : Culture primaire de neurones corticaux à 8 jours p. 111
- Figure 2 : Immunomarquage de la sous-unité de 200 kDa des neurofilaments
de neurones corticaux après 8 jours de culture p. 112
- Figure 3 : Immunomarquage de la GFAP sur des cultures de neurones
corticaux après 8 jours de culture p. 112
- Figure 4 : Marquage des ARNm de tau sur Northern Blot p. 116
- Figure 5 : Estimation de la survie neuronale 3 h (fig 5A) et à 20 h (fig 5B) p. 119
après exposition par le glutamate (200 μ m, 10 min)
NS : différence statistiquement non significative
** différence significative (p < 1 %)
- Figure 6 : A : marquage des ARNm de tau sur dot blot 1 h et 3 h après p. 122
exposition au glutamate (200 μ m, 10 min)
B : analyse densitométrique quantitative
- Figure 7 : A : marquage des ARNm de β -actine 3 h après p. 122
exposition au glutamate (200 μ m, 10 min)
B : analyse densitométrique quantitative
- Figure 8 : A : Marquage des ARNm de tau sur dot blot 3 h après exposition p. 123
au glutamate (200 μ m, 10 min) et avec traitement préalable par
actinomycine D (0,1 μ g/ml, 1 h) (ACD)
B : analyse densitométrique quantitative

- Figure 9 : A : Marquage des ARNm de tau sur dot blot 3 h après exposition au glutamate (200 μ m, 10 min) et avec traitement préalable par le CNQX (10 μ g/ml, 20 min) p. 123
B : analyse densitométrique quantitative
- Figure 10 : A : Marquage des ARNm de tau sur dot blot 3 h après exposition au glutamate (200 μ m, 10 min) et avec traitement préalable par le MK801 (10 μ g/ml, 20 min) p. 123
B : analyse densitométrique quantitative



Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 73

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME :

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative caractérisée cliniquement par des troubles mnésiques associés à des troubles cognitifs, et anatomiquement par des lésions histopathologiques dont les plus caractéristiques sont la dégénérescence neurofibrillaire constituée de PHF (paired helical filament) et la présence de plaques séniles.

L'objet de ce travail a été d'élaborer un modèle cellulaire capable de reproduire des lésions moléculaires proches de celles retrouvées dans la maladie d'Alzheimer. La réalisation d'un modèle cellulaire permet l'approche des mécanismes physiopathologiques qui aboutissent à la formation de ces lésions histologiques.

Notre travail concerne les modifications de la protéine tau, constituant majeur des PHF sous l'influence excitotoxique glutamatergique. L'expression génique de la protéine tau est augmentée au niveau des lésions histopathologiques. L'application de glutamate sur des neurones primaires en culture est capable d'induire expérimentalement une augmentation de l'expression génique de la protéine tau. Cet effet est modulé par les antagonistes des récepteurs glutamatergiques.

A partir de modèles cellulaires comparables, d'autres approches pharmacologiques à l'appui des différentes hypothèses étiopathogéniques établies, pourront être entreprises pour ralentir ou empêcher la formation d'une dégénérescence neurofibrillaire comme celle observée dans la maladie d'Alzheimer.



MOTS-CLES :

Alzheimer (maladie de)
Hypothèses étiopathogéniques
Pathologie moléculaire
Modèle cellulaire
Glutamate : excitotoxicité
Protéine tau.