



HAL
open science

**Développement d'amyloïdopathie et tauopathie
cérébrales lors de Syndrome de Dysfonctionnement
Cognitif Félin : étude immunohistochimique chez le chat
âgé**

Alix Veiga Pires

► **To cite this version:**

Alix Veiga Pires. Développement d'amyloïdopathie et tauopathie cérébrales lors de Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Félin : étude immunohistochimique chez le chat âgé. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04164590

HAL Id: dumas-04164590

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04164590v1>

Submitted on 18 Jul 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

DEVELOPPEMENT D'AMYLOÏDOPATHIE ET TAUOPATHIE CEREBRALES LORS DE SYNDROME DE DYSFONCTIONNEMENT COGNITIF FELIN : ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE CHEZ LE CHAT AGE

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

VEIGA PIRES Alix, Anny, Julia

Directeur de thèse : M. Giovanni MOGICATO

JURY

PRESIDENTE :

Mme Isabelle RAYMOND-LETRON

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSESEURS :

M. Giovanni MOGICATO

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

M. Benjamin CARTIAUX

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
- Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
- Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
- Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
- M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
- Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*
- Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **GAIDE Nicolas**, *Anatomie Pathologique*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
- M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
- M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
- Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
- Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
- Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
- Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
- Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*
- M. **DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*
- Mme **POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*
- Mme **LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médicale*
- Mme **SAADA Chloé**, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

Remerciements

A Madame la Professeure Isabelle RAYMOND-LETRON

Professeure de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anatomie pathologique

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de thèse,

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Giovanni MOGICATO

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anatomie et Imagerie médicale

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être mon directeur de thèse et pour m'avoir

encadrée dans ce travail,

Sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Benjamin CARTIAUX

Maître de conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anatomie et Imagerie médicale

Pour avoir accepté d'être assesseur de ce travail et faire partie du jury de thèse,

Sincères remerciements.

Table des matières

Remerciements	1
Table des matières	3
Liste des figures.....	7
Liste des tableaux.....	11
Liste des abréviations.....	13
Introduction.....	15
Partie 1 : Syndrome de dysfonctionnement cognitif félin : une pathologie Alzheimer-like....	18
I- Physiopathologie de la Maladie d'Alzheimer (MA) et du Syndrome de dysfonctionnement cognitif félin (SDCF).....	18
1) Amyloïdopathie	18
a. Production du peptide A β	19
b. Elimination du peptide A β	21
i. Les voies enzymatiques	22
ii. Les voies non-enzymatiques	25
c. Plaques amyloïdes.....	29
2) Tauopathie	31
a. Protéine tau.....	31
b. Hyperphosphorylation, filaments hélicoïdaux appariés et dégénérescence neurofibrillaire.....	33
c. Propagation de la pathologie tau.....	37
d. Elimination de la protéine tau.....	38
3) Peptide A β et protéine tau.....	38
4) Comparaison de la MA et du SDCF.....	41
II- Données épidémiologiques.....	43
1) MA	43
2) SDCF.....	47
III- Approche clinique comparative	48
1) MA	49
a) Le stade pré-déméntiel de la maladie d'Alzheimer	50
b) Stade démentiel	52
2) SDCF.....	53
IV- Démarche diagnostique.....	56
1) MA	56

a.	Diagnostic clinique	56
b.	Diagnostic différentiel	63
c.	Diagnostic en consultation	64
d.	Utilisation de biomarqueurs	69
i.	Définition d'un biomarqueur idéal.....	69
ii.	Biomarqueurs sanguins et du LCS	70
iii.	Biomarqueurs génétiques	73
iv.	Biomarqueurs issus de l'imagerie	74
v.	Bilan sur les biomarqueurs.....	88
2)	SDCF.....	89
a.	Diagnostic clinique	89
b.	Diagnostic différentiel	91
c.	Diagnostic en consultation : mise en place de questionnaires.....	93
d.	Utilisation de biomarqueurs	97
i.	Biomarqueurs sanguins et du LCS	97
ii.	Biomarqueurs génétiques	97
iii.	Biomarqueurs issus de l'imagerie	97
3)	Bilan et discussion	99
V-	Traitements palliatifs.....	99
1)	MA	99
2)	SDCF.....	103
a.	Support comportemental et enrichissement environnemental.....	103
b.	Thérapie médicamenteuse.....	104
c.	Thérapie nutritionnelle et diététique	105
d.	Thérapie symptomatique	107
VI-	Bilan	108
Partie 2 : Etude histologique et immunohistochimique comparative de la maladie d'Alzheimer et du syndrome de dysfonctionnement cognitif félin		111
I-	Rappels anatomiques	111
1)	Echelle microscopique : les cellules du système nerveux.....	111
2)	Echelle macroscopique : les différentes structures du système nerveux.....	113
II-	Vieillesse physiologique du chat.....	116
III-	Principes de la coloration histologique et immunohistochimique	117
1)	Histologie chez l'Homme et chez le chat	117
a.	Substance grise.....	119

b.	Substance blanche.....	120
2)	Immunohistochimie chez l'Homme	121
a.	Peptide A β	122
b.	Protéine tau.....	122
c.	Recommandations selon le consensus NIA-AA de 2012.....	123
3)	Immunohistochimie chez le chat	123
a.	Peptide A β et A β 42	123
b.	Protéine tau et AT8	123
IV-	Lésions macroscopiques.....	124
1)	MA	124
2)	SDCF.....	125
3)	Bilan et discussion	125
V-	Lésions microscopiques.....	125
1)	MA	126
a.	Amyloïdopathie	126
b.	Tauopathie	127
c.	Perte neuronale et gliose	129
d.	Dommmages oxydatifs	133
2)	SDCF.....	134
a.	Amyloïdopathie	134
b.	Tauopathie	137
c.	Perte neuronale et gliose	139
d.	Dommmages oxydatifs.....	140
3)	Bilan et discussion	140
VI-	Bilan	141
	Conclusion	144
	Bibliographie	147

Liste des figures

Figure 1 : Métabolisme physiologique du peptide A β dans l'encéphale, la circulation sanguine et les organes périphériques (Hampel et al. 2021)	19
Figure 2 : Les voies de clivage de l'APP (Coronel et al. 2018)	21
Figure 3 : Bilan sur les formes d'agrégation du peptide A β et leur effet sur les cellules souches neuronales (NCSs) (Bernabeu-Zornoza et al. 2019).....	21
Figure 4 : Clairance sanguine et périphérique du peptide A β et de la protéine tau (Xin et al. 2018).....	27
Figure 5 : Clairance lymphatique du peptide A β et de la protéine tau (Xin et al. 2018)	28
Figure 6 : Agrégation du peptide A β et réversibilité : le cycle β -amyloïde (Hampel et al. 2021)	30
Figure 7 : Altérations systémiques de la MA liées au métabolisme du peptide A β (Wang et al. 2017).....	30
Figure 8 : Propriétés biochimiques de la protéine tau et implications dans le développement de la MA (Gao et al. 2018).....	31
Figure 9 : Phosphorylation de la protéine tau lors de différentes pathologies, métabolisme et facteurs anthropiques (Gao et al. 2018)	32
Figure 10 : Agrégation de la protéine tau et dégénérescence neurofibrillaire lors de MA (van Oostveen, de Lange 2021).....	33
Figure 11 : Processus d'agrégation de la protéine tau (Martin, Latypova, Terro 2011).....	36
Figure 12 : Mécanismes de propagation de tau (Vogels et al. 2020)	38
Figure 13 : Hypothèse de la cascade amyloïde (Lane, Hardy, Schott 2018)	39
Figure 14 : Voies pathologiques conduisant aux plaques amyloïdes et aux dégénérescences fibrillaires lors de MA (Masters et al. 2015).....	41
Figure 15 : Vue d'ensemble des gènes dont l'implication a été reconnue pour la MA (Lane, Hardy, Schott 2018).....	45
Figure 16 : Le continuum de la maladie d'Alzheimer (Porsteinsson et al. 2021).....	50
Figure 17 : Critères clés établis par le Symposium démontrant les phénotypes syndromiques et comment les associer à une étiologie en clinique (Petersen 2016)	51
Figure 18 : Les deux phases du test DNMP (Landsberg, Nichol, Araujo 2012)	55
Figure 19 : Parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la MA ou à une maladie apparentée (Haute Autorité de Santé, 2018).....	66

Figure 20 : Liste des tests cognitifs et leurs propriétés psychométriques (Haute Autorité de Santé, 2018)	67
Figure 21 : Utilisation des biomarqueurs du LCS pour le diagnostic de la MA lors des phases prodromiques d'après le National Institute on Aging – Alzheimer's Association	72
Figure 22 : Anatomie du lobe temporal médian (Elsiddig et al. 2018)	76
Figure 23 : Anatomie de l'hippocampe (Zeidman, Maguire 2016)	78
Figure 24 : Tomographie à émission de positron (au composé B de Pittsburgh 11C-PIB) de patients atteints par différents stades de la MA (Khan 2016)	85
Figure 25 : Tomographie à émission de positron (au 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose 18FDG) de patients atteints par différents stades de la MA	86
Figure 26 : Tomographie d'émission mono-photonique de patients atteints par différents stades de la MA (Khan 2016).....	87
Figure 27 : Le continuum de la MA, ses modifications pathologiques, ses biomarqueurs et son diagnostic clinique (van Oostveen, de Lange 2021)	89
Figure 28 : Comparaison des critères utilisés pour caractériser la MCI (Petersen 2016).....	89
Figure 29 : Check-list du diagnostic du SDCF (Landsberg, Nichol, Araujo 2012)	91
Figure 30 : Traitements de la MA cités dans la littérature approuvés ou non par la FDA (Masters et al. 2015)	102
Figure 31 : Recommandations pour le traitement du SDCF selon les symptômes observés (Sordo, Gunn-Moore 2021)	108
Figure 32 : Neuroinflammation et développement de démences (Scuderi, Golini 2021).....	113
Figure 33 : Noyaux de la base en vue rostro-caudale de l'encéphale (image modifiée issue de www.brainfacts.org).....	114
Figure 34 : Anatomie du néocortex en vue latérale (www.neuroanatomy.ca).....	115
Figure 35 : Anatomie du cervelet en coupe sagittale (A. Deviers ENVT, 2019).....	115
Figure 36 : Régions de l'encéphale affectées par la MA (van Oostveen, de Lange 2021)	116
Figure 37 : Exemples de colorations du SNC	119
Figure 38 : Pattern de propagation des lésions amyloïdes dans l'encéphale humain (van Oostveen, de Lange 2021).....	127
Figure 39 : Pattern de propagation des lésions de tauopathie dans l'encéphale humain (van Oostveen, de Lange 2021).....	129
Figure 40 : Plaques amyloïdes A β 42 et DNFs chez des individus atteints par la MA (Nuovo et al. 2017).....	129

Figure 41 : Coupes transverses de l'encéphale et localisation des lésions d'amyloïdopathie. (Sordo et al. 2021).....	136
Figure 42 : Agrégation de protéine tau phosphorylée mise en évidence dans un cerveau de chat âgé par différents anticorps (Fiock et al. 2020)	138
Figure 43 : Plaques amyloïdes et DNFs mises en évidence dans les couches IV et VI de cerveau de chat âgé (Fiock et al. 2020).....	139
Figure 44 : Agrégation de plaques amyloïdes mise en évidence dans un cerveau de chat âgé et dans un cerveau d'Homme atteint de la MA (Fiock et al. 2020)	139

Liste des tableaux

Tableau 1 : Evolution morphologique des modifications du cytosquelette neuronal lors de tauopathies	35
Tableau 2 : Les 10 signes de démence de la MA et autres signes de démence, comparés aux changements physiologiquement liés à l'âge (Alzheimer's Association, 2019)	58
Tableau 3 : Recommandations de l'International Working Group (Dubois et al. 2021)	63
Tableau 4 : Diagnostic différentiel de la MA (Seeley, Miller 2018).....	64
Tableau 5 : Critères d'incorporation des biomarqueurs dans le diagnostic de la MA (McKhann et al. 2011).....	69
Tableau 6 : Diagnostic différentiel du SDCF (Landsberg, Nichol, Araujo 2012; Gunn-Moore et al. 2007; Sordo, Gunn-Moore 2021)	93
Tableau 7 : Questionnaire à visée diagnostique du SDCF ayant pour cible les propriétaires de chat âgé. Adaptation du questionnaire de Salvin et al. publié dans « The canine cognitive dysfunction rating scale : A data-driven and ecologically relevant assessment tool »	97
Tableau 8 : Posologies des médicaments utilisés lors de thérapie comportementale chez l'animal âgé (Landsberg, Nichol, Araujo 2012)	104
Tableau 9 : Ingrédients et posologies des compléments alimentaires à visée comportementale commercialisés pour l'animal âgé (Landsberg, Nichol, Araujo 2012)	107
Tableau 10 : Diagnose des structures de la SG colorée à l'HE (Wheater, Young, Heath 2001; Garman 2011).....	120
Tableau 11 : Diagnose des structures de la SB colorée à l'HE (Wheater, Young, Heath 2001; Garman 2011).....	121
Tableau 12 : Liste des anticorps les plus utilisés dans la détection de la protéine A β	122
Tableau 13 : Liste des anticorps les plus utilisés dans la détection de la protéine tau	123

Liste des abréviations

SDCF : Syndrome de Dysfonctionnement
Cognitif Félin

MA : Maladie d'Alzheimer

DNF : Dégénérescence NeuroFibrillaire

APP : Amyloid Protein Precursor

AAC : Angiopathie Amyloïde Cérébrale

SUP : Système Ubiquitine-Protéasome

SAL : Système Autophagique Lysosomal

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

LCS : Liquide Cérébro-Spinal

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

EOAD : Early Onset Alzheimer's Disease

LOAD : Late Onset Alzheimer's Disease

MCI : Mild Cognitive Impairment

SB : Substance Blanche

SG : Substance Grise

HE : Hémalun-Eosine

HAS : Haute Autorité de Santé

NIA-AA : National Institute on Aging-
Alzheimer's Association

VIN : Veterinary Informaton Network

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

MMSE : Minimal Mental State Examination

CA : Corne d'Ammon

LTM : Lobe Temporal Médian

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

FA : Fraction d'Anisotropie

RMS : Résonance Magnétique par
Spectroscopie

fIRM : Imagerie par Résonance Magnétique
fonctionnelle

sIRM : Imagerie par Résonance
Magnétique structurelle

TEP : Tomographie par Emission de
Positons

SPECT : Single-Photon Emission Computed
Tomography ou tomographie d'émission
mono-photonique

FDA : Food and Drug Administration

Introduction

D'après l'Institut National d'Etudes Démographiques, jusqu'au début de la crise sanitaire liée au COVID-19 en France en 2020, l'espérance de vie humaine ne cessait d'augmenter et la population gériatrique était en hausse. Ce phénomène se retrouve aussi en médecine vétérinaire grâce à de meilleures connaissances et de meilleurs suivis des animaux qui se mettent en place. L'enjeu de la médecine gériatrique est donc désormais de favoriser un vieillissement optimal afin d'optimiser les conditions de vie pour l'animal ainsi que pour ses propriétaires.

En effet, en vieillissant, un déclin des performances cognitives a été constaté chez les mammifères (Herzog, Rodgers 1989). La cognition peut être définie comme la « capacité d'effectuer des opérations de pensée » (Organisation Mondiale de la Santé, 2022) c'est-à-dire la réalisation de processus tels que la perception, l'apprentissage, la mémoire, l'attention, la prise de décision, le langage et les décisions motrices (Nichols, Newsome 1999). Dès lors, il est donc important de noter que « le vieillissement est le produit de l'accumulation d'un vaste éventail de dommages moléculaires et cellulaires au fil du temps. Celle-ci entraîne une dégradation progressive des capacités physiques et mentales, une majoration du risque de maladie et, enfin, le décès. Ces changements ne sont ni linéaires ni réguliers et ne sont pas étroitement associés au nombre des années » (Organisation Mondiale de la Santé, 2021). Cette modification des capacités cognitives est la conséquence de modifications macroscopiques et microscopiques de l'encéphale : le volume des ventricules augmente, les sulci se creusent au détriment des gyri, la masse et le volume cérébraux diminuent, la synaptogénèse s'arrête (Raz et al. 1998). Ces modifications constituent le vieillissement normal ou physiologique.

Le vieillissement dit physiologique est ainsi à différencier du vieillissement dit pathologique, ou démence, qui est un syndrome évolutif entraînant des modifications anormales engendrant une altération de la fonction cognitive plus importante que celle que l'on pourrait attendre du vieillissement normal.

La maladie d'Alzheimer (MA) est un exemple de maladie neurodégénérative dont la prévalence augmente avec l'âge et est la première cause de démence chez les personnes âgées de plus de 65 ans. En effet, longtemps considérée comme une conséquence du vieillissement cérébral normal, cette pathologie a été décrite comme telle pour la première

fois en 1906 au congrès de Tübingen. Lors d'une conférence donnée par le docteur Alois Alzheimer, psychiatre et neurologue allemand, ce dernier a établi une corrélation entre les dysfonctionnements cognitifs observés chez une de ses patientes, Mlle Augusta D., âgée de 51 ans, aux modifications cérébrales morphologiques et histologiques observées à la suite de sa mort lors de son autopsie. Il y a déjà plus d'un siècle de cela, ce dernier avait mis en évidence les deux phénomènes neuropathologiques fondamentaux de la MA : des « corps miliaires », que l'on qualifiera plus tard de plaques amyloïdes, et des « faisceaux denses de fibrilles », qualifiés par la suite de dégénérescence neurofibrillaire.

En France, la MA est la première maladie neurodégénérative avec 1,2 million de personnes atteintes en 2022 (Assemblée Nationale, 2022) pour 225 000 personnes diagnostiquées chaque année soit un nouveau cas toutes les deux minutes trente (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, 2007). Pour un coût estimé à 19 milliards d'euros par an en France par la Fondation Médéric Alzheimer, la MA a un impact socio-économique majeur et a été déclaré « Grande cause nationale pour 2023 » par l'Assemblée Nationale. Les avancées de la recherche concernant cette maladie ont donc un impact fondamental sur le diagnostic et la prise en charge.

Grâce aux progrès de la médecine vétérinaire et de la nutrition, la population de chats âgés est en augmentation. Selon une enquête menée en 2016 par l'American Veterinary Medical Association, 19 % de la population féline est âgée de 11 ans ou plus et environ 28 % des chats âgés de 11 à 14 ans sont atteints de troubles cognitifs, touchant notamment les fonctions d'apprentissage et de la mémoire, regroupés dans le terme de syndrome de dysfonctionnement cognitif félin (SDCF) (MacQuiddy et al. 2022). Le SDCF, cité en tant que tel pour la première fois en 2005 par Gary Landsberg, docteur vétérinaire canadien spécialiste en comportement, est une maladie neurodégénérative progressive qui entraîne des changements comportementaux et un déclin cognitif, à l'image de la MA chez l'Homme. Ce syndrome présente des similarités avec la MA en termes de physiopathologie, d'épidémiologie, de symptômes et de lésions histologiques, faisant ainsi du chat atteint de SDCF un potentiel d'étude préclinique de la MA. Le syndrome de dysfonctionnement cognitif canin (SDCC), avec une prévalence estimée à 14,2% dans la population canine âgée de plus de 8 ans (Salvin et al. 2010), a été largement étudié. Il montre une proximité lésionnelle avec la MA telle, que le chien semble être un bon modèle d'étude pour la MA (Cummings et al. 1996).

Cependant, le SDCF est actuellement bien moins documenté et étudié, et les options thérapeutiques disponibles sont encore limitées.

En effet, les modèles animaux les plus couramment étudiés dans le cadre du vieillissement de l'encéphale humain sont les rats, les souris transgéniques et les primates non humains. Cependant, un certain nombre d'autres espèces de mammifères supérieurs développent naturellement des neuropathologies similaires à celles que l'on retrouve chez l'Homme, notamment les moutons, les loups, les ours, les chiens et les chats. Les animaux de compagnie, tels que le chien et le chat, vivent dans des environnements similaires à ceux de leurs propriétaires, ce qui peut constituer une opportunité unique d'évaluer les effets des variables environnementales sur le processus de vieillissement.

Ainsi, l'utilisation préclinique de modèles animaux reproduisant les stades précoces de la MA est une étape indispensable à la recherche sur la maladie et ses nouveaux traitements. Le développement de SDCF, similaire en de nombreux aspects au développement du SDCC et de la MA, pourrait également représenter un modèle d'étude pour la MA.

Dans le premier chapitre de cette thèse, une étude comparative de la MA et du SDCF sera menée en termes de physiopathologie, d'épidémiologie, de signes cliniques, de diagnostic ante-mortem et de thérapie.

Dans le second chapitre, le diagnostic post-mortem de la MA et du SDCF par histologie et immunohistochimie sera approfondi en développant les caractéristiques des lésions macroscopiques et microscopiques ainsi que leur évolution au cours du développement de la maladie.

Partie 1 : Syndrome de dysfonctionnement cognitif félin : une pathologie Alzheimer-like

Après la découverte d'Aloïs Alzheimer en 1906, l'étude de la maladie d'Alzheimer est restée en suspens pendant plus d'un demi-siècle. C'est à partir des années 1970-1980, grâce aux progrès de la médecine et la présence d'une population vieillissante, que les recherches ont repris. Ainsi, dans les années 1980, la MA a été décrite comme la coexistence de deux lésions cérébrales : des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires (DNF). Les plaques amyloïdes sont dues à l'accumulation de protéine bêta-amyloïde ou A β formant un dépôt extracellulaire. Les DNFs sont quant à elles caractérisées par l'agrégation intracellulaire de protéine tau hyperphosphorylée. Enfin, dans les années 1990, les progrès en génétique ont permis d'identifier plusieurs gènes liés à l'apparition de la maladie.

I- Physiopathologie de la Maladie d'Alzheimer (MA) et du Syndrome de dysfonctionnement cognitif félin (SDCF)

Depuis la reprise des recherches sur la MA, ses mécanismes pathogéniques sont étudiés afin de comprendre la maladie et d'établir des thérapies. Les deux processus fondamentaux à l'origine de la pathologie sont l'amyloïdogénèse, formant des dépôts amyloïdes, et la tauopathie, à l'origine des DNFs.

1) Amyloïdopathie

L'amyloïde est un agrégat extracellulaire de protéines fibrillaires insolubles. En effet, elle est constituée de 90% de protéines fibrillaires polymérisées en feuillets β -plissés et de 10% de glycoprotéine P, assimilable à une α 1-glycoprotéine sérique. L'amyloïdogénèse est ainsi le processus de formation de cet agrégat protéique.

Dans le tissu nerveux, les dépôts amyloïdes s'agencent en agrégats fibrillaires sous forme de plaques amyloïdes ou plaques séniles. Cependant, certains dépôts ne s'agencent pas en agrégats fibrillaires : ils sont alors qualifiés de plaques diffuses ou dépôts pré-amyloïdes.

Lors de l'amyloïdogénèse, les dépôts amyloïdes et pré-amyloïdes se forme à partir du changement de conformation du peptide A β ou bêta-amyloïde (Masters et al. 2015; Hampel et al. 2021; Wang et al. 2017). Ce peptide tend à s'auto-agréger et former des fibrilles amyloïdes, puis est éliminé par l'organisme. Les peptides qui ne sont pas éliminés

s'oligomérisent et forment des dépôts extracellulaires insolubles non fibrillaires, ou dépôts pré-amyloïdes, puis fibrillaires, ou dépôts amyloïdes.

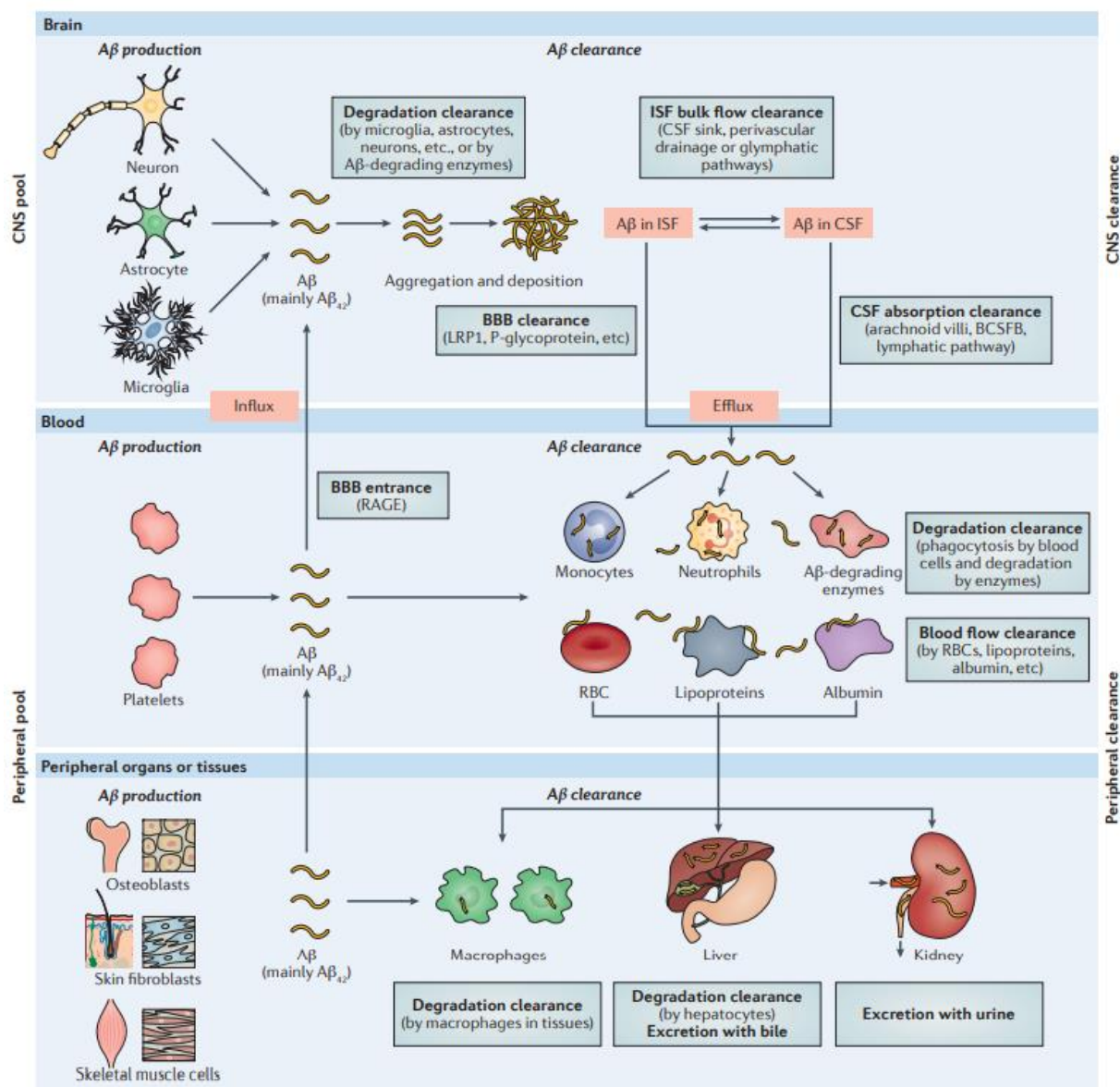


Figure 1 : Métabolisme physiologique du peptide Aβ dans l'encéphale, la circulation sanguine et les organes périphériques (Hampel et al. 2021)

a. Production du peptide Aβ

Le peptide Aβ est le produit du clivage d'une glycoprotéine membranaire de type I appelée Amyloid Protein Precursor (APP), précurseur qui s'exprime à la surface des neurones (Ling, Morgan, Kalsheker 2003). Il existe trois voies métaboliques différentes.

Le clivage de l'APP grâce à deux enzymes, la β -sécrétase suivie de la γ -sécrétase, conduit à la formation d'A β au sein des endosomes du neurone : cette voie est appelée la voie amyloïdogène. Les produits de clivage sont des peptides A β avec un domaine hydrophobe C-terminal d'une longueur de 39 à 43 acides aminés, dont les deux principaux sont les peptides A β 40 à 80-90% et A β 42 à 5-10% (respectivement 40 et 42 acides aminés) (Murphy, LeVine 2010). L'A β 40 est soluble et non pathogène. L'A β 42 est le peptide le plus toxique dû à ses propriétés agrégantes et peut former des plaques. Ainsi, les peptides A β synthétisés se présentent alors sous deux formes : forme soluble circulante dans le liquide cérébro-spinal (LCS) ou forme de plaques parenchymateuses extra-cellulaires principalement (Yu et al. 2011). Le clivage d'APP par la β -sécrétase produit un fragment C-terminal lié à la membrane (C99 ou β -CTF) et un fragment soluble (sAPP β). Le fragment C99 est ensuite clivé par la γ -sécrétase et produit le peptide A β ainsi qu'un fragment membranaire CTF γ (Figure 2).

Cependant, la voie catabolique majeure d'APP est la voie non-amyloïdogène, ne produisant pas de peptide A β (Leslie, O'Brien 2015). Dans cette voie, la β -sécrétase n'intervient pas et est remplacée par l' α -sécrétase. Cette enzyme clive l'APP en un fragment C-terminal associé à la membrane (C83 ou α -CTF) ainsi qu'un fragment N-terminal hydrosoluble (sAPP α).

Par la suite, le clivage de C83 par une γ -sécrétase conduit donc à la formation de deux fragments p3 et CTF γ . Les fragments issus de la voie non-amyloïdogène jouent un rôle dans la neuroprotection (pour sAPP α) et la modulation de la transcription génique (pour CTF γ) (Fan et al. 2020). Les protéines APP non clivées par l' α -sécrétase sont internalisées au sein de vésicules endocytiques : elles deviendront les substrats de la β -sécrétase et rentreront ainsi dans la voie amyloïdogène (Figure 2).

Enfin, la voie η -sécrétase produit un ensemble de peptides hydrosolubles dont les fonctions sont encore mal connues.

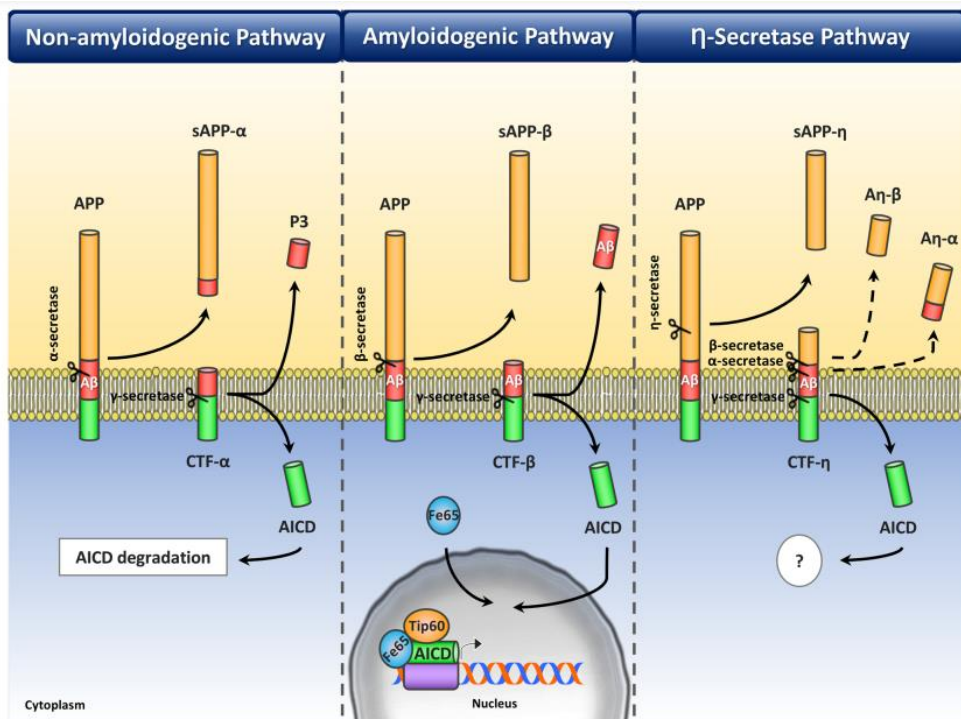


Figure 2 : Les voies de clivage de l'APP (Coronel et al. 2018)

D'autres études ont développé le fait que des structures intramembranaires, appelées « radeaux lipidiques », composées de cholestérol et de sphingolipides auraient une influence sur la production de peptides Aβ. Une diminution du taux de cholestérol intra-cellulaire favoriserait la voie non-amyloïdienne (Eehalt et al. 2003).

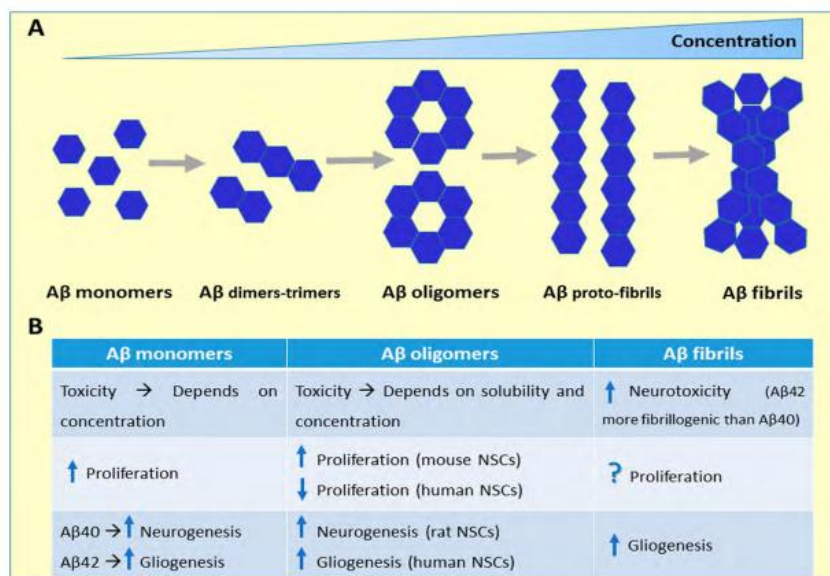


Figure 3 : Bilan sur les formes d'agrégation du peptide Aβ et leur effet sur les cellules souches neuronales (NSCs) (Bernabeu-Zornoza et al. 2019)

b. Elimination du peptide Aβ

Les études portées sur le développement d'un traitement contre la MA se sont longtemps focalisées sur l'étude de la voie amyloïdogène : bloquer l'activité des enzymes impliquées dans cette voie réduirait la production de peptide A β et donc sa toxicité cellulaire. Cependant, un autre concept a été étudié : une déficience des mécanismes d'élimination du peptide A β , plutôt qu'une production accrue d'A β , serait responsable de l'accumulation du peptide (Weller et al. 2000). En effet, une faible diminution des mécanismes d'élimination du peptide A β serait suffisante pour faire pencher la balance production-clairance et entraîner son accumulation, au sein du parenchyme nerveux ou dans la paroi des vaisseaux sanguins. S'il a lieu dans la paroi des vaisseaux sanguins, le dépôt d'A β provoque le développement d'une angiopathie amyloïde cérébrale (AAC), présente chez environ 90% des patients atteints de MA.

Ainsi, l'élimination d'A β implique différents mécanismes : les voies enzymatiques (système ubiquitine-protéasome, système autophagique lysosomal, protéases, phagocytose microgiale) et voies non enzymatiques (transport sanguin via la barrière hémato-encéphalique (BHE), les villosités arachnoïdiennes, ainsi que les vaisseaux lymphatiques méningés).

i. Les voies enzymatiques

Les principales voies de clairance du peptide A β sont le système ubiquitine-protéasome et le système autophagique lysosomal, mais le peptide A β peut aussi être dégradé par diverses protéases et par les cellules phagocytaires de la microglie.

Le système ubiquitine-protéasome (SUP)

En conditions physiologiques, le SUP, complexe multienzymatique localisé dans le cytosol et le noyau des cellules eucaryotes, permet l'élimination des protéines telles que le peptide A β grâce à l'enzyme d'activation de l'ubiquitine (E1), l'enzyme de conjugaison de l'ubiquitine (E2), l'ubiquitine-ligase (E3), les protéasomes 26S et 20S (S correspond au coefficient de sédimentation) afin d'éviter l'accumulation de substances toxiques. La forme la plus courante est le protéasome 26S. Les protéasomes 26S et 20S peuvent dégrader A β 40 et A β 42 (Tseng et al. 2008).

Cependant, en cas de dysfonctionnement de ce système dans le cas de la MA, l'élimination du peptide A β est diminuée. En effet, l'accumulation d'ubiquitine-B (UBB) mutée bloque le protéasome 26S et donc l'élimination d'A β . Le dépôt excessif d'A β induit également un stress oxydatif et un dysfonctionnement mitochondrial, limitant la production d'ATP nécessaire au fonctionnement du SUP (Xin et al. 2018).

De plus, l'inhibition du protéasome 20S provoque une augmentation de la concentration intracellulaire en peptide A β par augmentation de l'activité γ -sécrétase et du clivage d'APP par cette enzyme (Flood et al. 2005).

Enfin, comme la fonction du protéasome diminue avec l'âge, l'accumulation de peptides A β chez les patients souffrant de la MA serait une conséquence du dysfonctionnement de ce complexe enzymatique (Breusing, Grune 2008). Il a également été reconnu que le protéasome est dysfonctionnel dans de nombreuses maladies neurodégénératives telles que la MA, par la mise en évidence de l'accumulation de protéines polyubiquitinées par immunohistochimie.

Le système autophagique lysosomal (SAL)

Les peptides A β peuvent être transportés aux lysosomes pour y être dégradés. Les lysosomes, organelles composées de protéases (cathépsines B, H, L, et D) et hydrolases acides (phosphatases, nucléases, protéases, et glycosidases), sont les composants principaux du SAL, qui permet la dégradation des protéines extracellulaires, membranaires et cytosoliques. Son efficacité dépend de la production d'hydrolases par ses différents composants. Le SAL est activé par deux voies différentes : le mammalian target of rapamycin (mTOR)-dependant pathway ou le mTOR-independant pathway.

Le vieillissement s'accompagne de modifications de la voie lysosomale et favoriserait le développement de dépôts amyloïdes par une modification du métabolisme d'APP. Par ailleurs, d'après l'observation d'encéphales de patients atteints de la MA, un mauvais fonctionnement de la protéolyse lysosomale semblerait favoriser la formation de dépôts d'A β et conduirait à l'accumulation de vacuoles autophagiques (Boland et al. 2008).

Le facteur de transcription EB limite la production d'A β et la formation de plaque amyloïde grâce au SAL. Une mutation du gène TFEB codant pour ce facteur, affecte ainsi ce système de régulation.

La lipoprotéine ApoE, transporteur du cholestérol et des triglycérides cérébraux, joue un rôle dans la dégradation lysosomale d'A β . Il existe trois isoformes majeures d'ApoE : ApoE2,

ApoE3 et ApoE4, codées respectivement par les allèles ϵ_2 , ϵ_3 et ϵ_4 du gène ApoE. L'isoforme ApoE4 est un facteur de risque majeur dans le développement de la forme sporadique de la MA. Environ 20–25% de la population possède au moins un allèle ϵ_4 , avec un risque multiplié par 4 de développer la MA en comparaison des individus ayant le génotype ApoE- ϵ_3 /ApoE- ϵ_3 , et environ 2% de la population possède les deux allèles ϵ_4 , avec un risque alors multiplié par 12. L'allèle ϵ_2 confère une protection relative contre le risque de développement de la MA.

L'ApoE4 est lié au développement de la MA par différents mécanismes. L'ApoE peut lier A β et APP et entraîner leur internalisation au sein de la cellule grâce à la liaison d'ApoE aux récepteurs membranaires de la cellule. Le principal récepteur membranaire est le low-density lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP-1). Après internalisation du complexe ApoE-A β , ApoE favoriserait le transport d'A β aux lysosomes. L'A β est ensuite dégradé au sein du lysosome. L'ApoE4 causerait ainsi une diminution de la dégradation du peptide A β (Xin et al. 2018).

De plus, ApoE4 est d'avantage susceptible d'être clivée que les autres isoformes et le fragment C-terminal d'ApoE4, produit de la protéolyse, est neurotoxique par activation de la phosphorylation de la protéine tau et modification de la fonction mitochondriale.

Enfin, en cas de stress, la production neuronale d'ApoE est augmentée ce qui conduit ainsi à une augmentation de la quantité de fragments neurotoxiques issus d'ApoE4 chez les porteurs de l'allèle ϵ_4 d'ApoE.

Les protéases

La dégradation protéolytique est aussi une voie majeure de dégradation de l'A β . Les enzymes extracellulaires impliquées sont : les néprilysines (NEP-1 et NEP-2), l'enzyme de dégradation de l'insuline (EDI), les métalloprotéinases matricielles (MPM), l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), enzyme de conversion de l'endothéline (ECE), les cathépsines (B, D et S) et la plasmine. Les NEP, glycoprotéines membranaires, sont des métalloendopeptidases contenant un atome de zinc dans leur site actif et les enzymes hydrolytiques les plus efficaces de dégradation d'A β *in vitro*. Son dysfonctionnement serait le résultat d'un dépôt d'A β dans l'encéphale. L'EDI est une endopeptidase thiol-dépendante qui peut dégrader l'A β extracellulaire. L'ECE est une métalloprotéase transmembranaire. L'ACE est une métalloprotéase impliquée dans le système rénine-angiotensine mais son expression peut également augmenter l'élimination d'A β . La plasmine est une protéase à sérine qui

dégrade également l'A β . Les MPM sont des enzymes zinc-dépendantes qui décomposent l'A β (Xin et al. 2018).

Ces enzymes conduisent à la production de molécules de petite taille, moins neurotoxiques et plus faciles à éliminer.

La phagocytose microgliale

Les cellules de la microglie, cellules mononucléées clés du système immunitaire de l'encéphale, jouent un rôle important dans la phagocytose du peptide A β . Elles sont retrouvées au sein des plaques amyloïdes, que ce soit dans l'encéphale de patients humains atteints de la MA ou dans l'encéphale de modèles murins de MA. L'A β est éliminé par phagocytose et dégradation microgliale récepteur-médiées tels que les récepteurs « scavenger », les récepteurs chémokines-like, les récepteurs toll-like et les récepteurs couplés aux protéines G. De plus, les récepteurs de déclenchement exprimés sur les cellules myéloïdes 2 (TREM2), les transporteurs à cassette de liaison à l'ATP A7 et CD33 jouent aussi un rôle dans la phagocytose. En effet, A β 1-42 peut augmenter l'expression de TREM2 qui en facilite la phagocytose. En cas de MA, une mutation de R47H peut survenir et TREM2 n'a plus la capacité de reconnaître l'A β , ce qui conduit au dépôt de ce dernier.

Un déficit en transporteurs à cassette de liaison à l'ATP A7 peut augmenter le dépôt d'A β par augmentation de la production due à une augmentation de la quantité en β -sécrétase 1.

Enfin, les CD33, principalement exprimés au sein de la microglie des personnes atteintes de MA, inhibent la fonction normale des cellules immunitaires et diminuent l'élimination microglie-médiée d'A β .

Récemment, il a été montré que d'autres facteurs affectent la fonction phagocytaire de la microglie tels que le cuivre, le CD200, les protéoglycanes, ... (Xin et al. 2018).

ii. Les voies non-enzymatiques

Outre les voies enzymatiques, les peptides A β extracellulaires du liquide interstitiel et du LCS peuvent être transportés dans le sang et dans la lymphe puis éliminés afin de réguler la concentration encéphalique en protéines.

Clairance sanguine du SNC

Dans le SNC, les protéines traversent la BHE et intègrent le LCS par absorption. Le passage des protéines à travers la BHE est sélectif selon certains critères tels que la solubilité ou la taille. Si la plupart des protéines passent librement la barrière, certaines ne peuvent pas traverser via les jonctions serrées et peuvent uniquement être transportées dans le sang grâce à des transporteurs exprimés au sein de l'endothélium des capillaires. En comparaison, le plexus choroïde des ventricules présente différentes caractéristiques. Les capillaires ont un endothélium fenestré et présente donc une plus grande perméabilité. Les villosités arachnoïdiennes jouent également un rôle important dans la clairance des protéines.

Plusieurs études ont ainsi mis en évidence l'impact d'un mauvais fonctionnement de la BHE sur l'accumulation de matériel neurotoxique. Il a été montré que le transport d'A β de l'encéphale vers le sang à travers la BHE et par absorption dans le LCS compte pour la moitié de la clairance d'A β du SNC des êtres humains et de façon équivalente. Le transport d'A β à travers la BHE requiert des protéines de transport spécifiques : LRP1, dont l'expression évolue de la même façon que le taux de clairance, PICALM, dont l'expression est diminuée chez les sujets atteints de MA diminuant l'élimination d'A β , GLUT1, régule la clairance d'A β LRP1-dépendante en augmentant l'expression de LRP1, et la glycoprotéine P (Figure 4).

On retrouve également LRP1 au niveau du plexus choroïde, qui joue le rôle majeur dans la production de LCS. En cas de dysfonctionnement du plexus choroïde, par diminution d'expression de l'aquaporine-1, la production de LCS est augmentée ce qui modifie la clairance d'A β . Par ailleurs, chez les patients atteints de la MA, l'afflux aqueux dans le LCS est réduit de façon conséquente. Ce phénomène est exacerbé par les dépôts d'A β , qui obstrue d'avantage les mouvements d'eau (Xin et al. 2018).

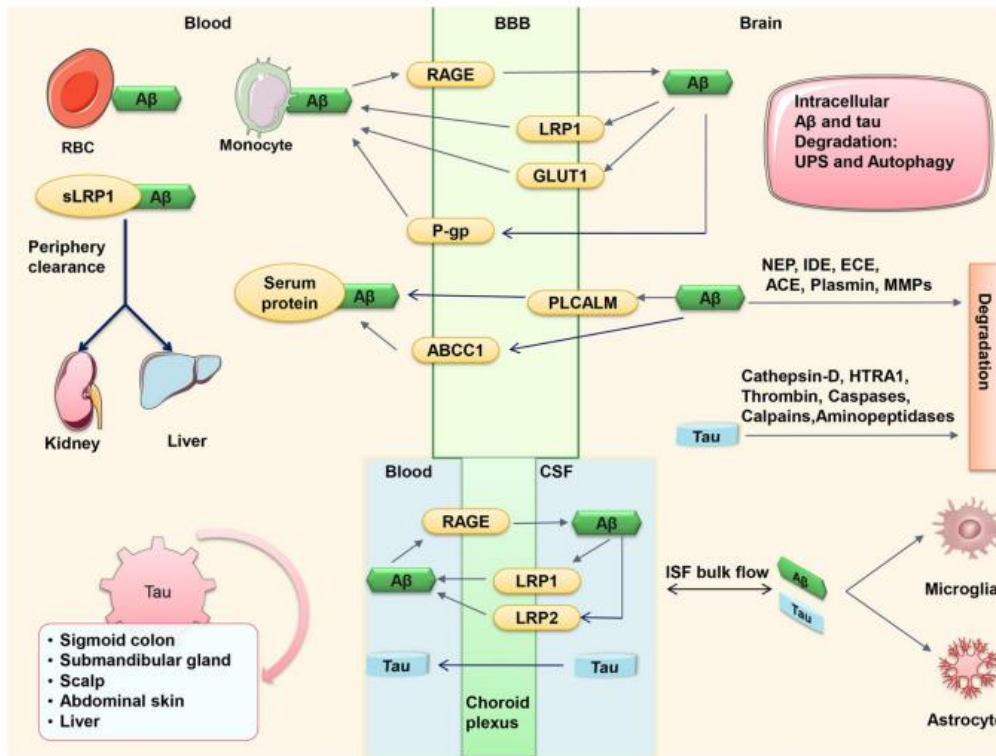


Figure 4 : Clairance sanguine et périphérique du peptide Aβ et de la protéine tau (Xin et al. 2018)

Clairance lymphatique du SNC

Il n'y a pas de lymphe dans le SNC, le LCS est ainsi considéré le plus souvent comme l'équivalent. De plus, il a été montré que les protéines du liquide interstitiel migrent dans le LCS et sont éliminées par drainage lymphatique du LCS.

Nous savons que le peptide Aβ peut être éliminé de l'encéphale grâce au drainage périvasculaire (Figure 5). Nous savons qu'un drainage périvasculaire défectueux peut être lié à la diminution de la pression artérielle, les altérations biologiques liées à l'âge, à l'expression de APOE ε4, la formation de complexes immuns, un régime gras sur le long terme, ... (Xin et al. 2018).

Une étude a émis l'hypothèse que le peptide Aβ est éliminé du LCS par les nœuds lymphatiques via l'espace périneural du nerf olfactif (Pollay 2010). De plus, des preuves émergentes ont montré l'existence d'un réseau lymphatique méningé ce qui serait un outil d'élimination d'Aβ direct (Louveau et al. 2015).

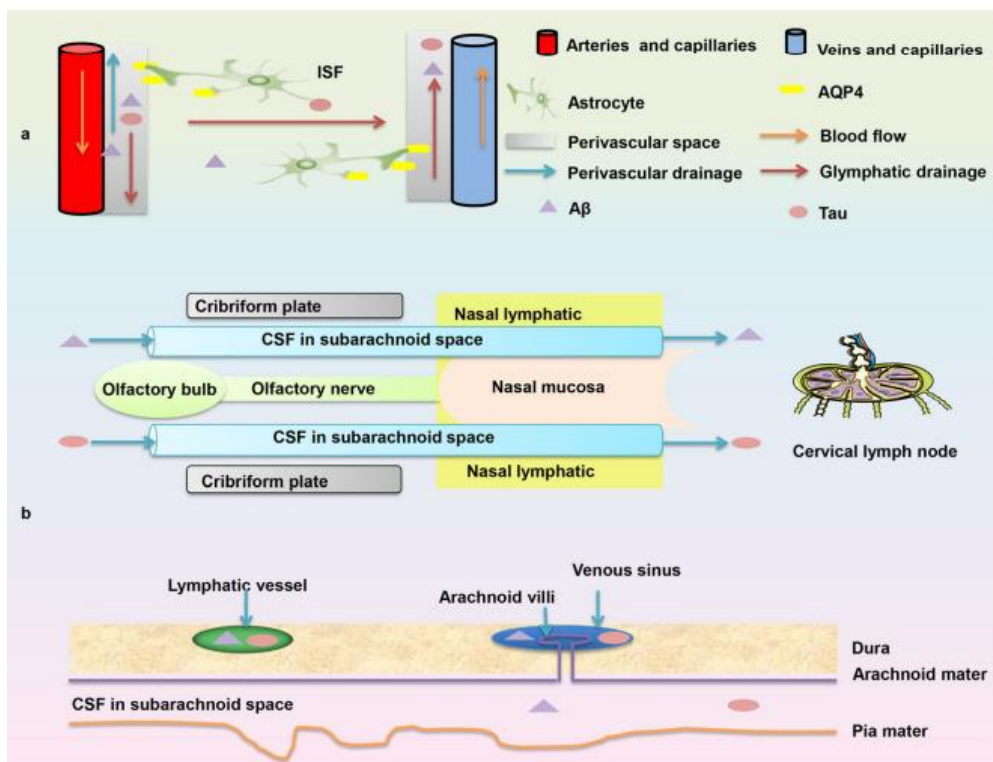


Figure 5 : Clairance lymphatique du peptide A β et de la protéine tau (Xin et al. 2018)

Clairance périphérique

Hormis le SUP, le SAL et les protéases, les protéines peuvent être dégradées par le système immunitaire tel que les leucocytes.

En mesurant la quantité de peptide A β dans les veines caves supérieure et inférieure, il est évident que la quantité diminue le long du trajet veineux. Les quantités d'A β 40 et d'A β totales dans les artères sont significativement inférieures à celles dans les veines, ce qui suggère que ces peptides peuvent être éliminés par les organes et tissus périphériques tels que le foie, les reins, la peau, et le tractus gastrointestinal.

Par ailleurs, les érythrocytes peuvent faciliter la clairance d'A β grâce au complément C3b-dépendant. Les monocytes jouent également un rôle important (Xin et al. 2018).

En conclusion, il existe différents mécanismes d'élimination du peptide A β dont un dysfonctionnement conduit à l'accumulation du peptide au sein du parenchyme nerveux et dans la paroi vasculaire. Ce peptide prend alors une conformation en feuillets β et polymérise.

c. Plaques amyloïdes

Le peptide A β 42 représente la forme majoritaire dans les plaques amyloïdes parenchymateuses, alors que les dépôts vasculaires sont essentiellement composés d'A β 40 (Gravina et al. 1995).

Les peptides A β 40 et A β 42 peuvent exister à l'intérieur et à l'extérieur des neurones. Il existe différents types de dépôts : protofibrilles, fibrilles ou plaques selon le degré croissant d'oligomérisation par liaisons hydrogène. Ainsi, les protofibrilles (de 25 à 30 Å de diamètre) s'associent pour former les fibrilles (60-80 Å), qui s'associent à leur tour pour former les plaques amyloïdes (Walker 2020).

Les formes monomériques d'A β ont dans un premier temps une structure désordonnée (pas de structure en feuillets β) et le mauvais repliement du peptide serait l'événement initiateur de l'agrégation. Les oligomères ont une cinétique de type prion, c'est-à-dire qu'elles transmettent leur défaut de repliement aux autres protéines environnantes (Walker 2020).

Les fibrilles amyloïdes présentent une structure en feuillets β -croisés. On peut distinguer ainsi deux types majoritaires de plaques selon leur positivité aux colorations : les plaques diffuses d'une part (négatives) et les plaques denses, ou « core-dense », d'autre part (positives), qui sont fluorescentes vertes au microscope à fluorescence avec la Thioflavine S et rouges à biréfringence vert-jaune en lumière polarisée avec le Rouge Congo.

Les plaques diffuses, ou « dépôts pré-amyloïdes », sont des dépôts amorphes sans structure fibrillaire et ne sont donc pas amyloïde au sens strict du terme.

Les plaques à noyau dense sont fibrillaires, généralement bien délimitées et entourées de neurites dystrophiques et cellules gliales réactionnelles.

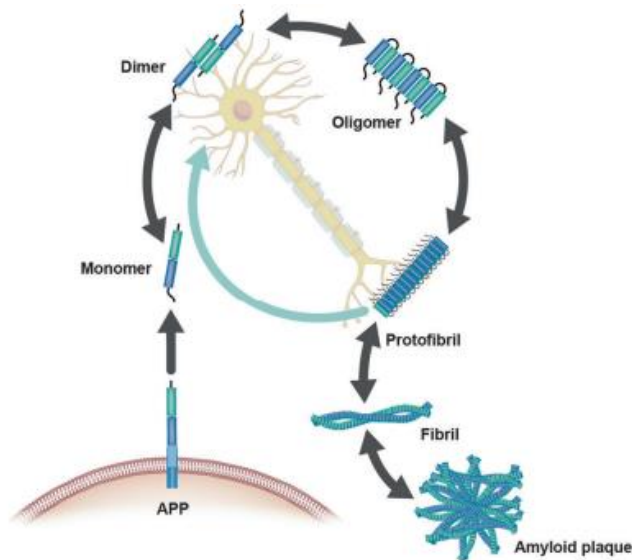


Figure 6 : Agrégation du peptide A β et réversibilité : le cycle β -amyloïde (Hampel et al. 2021)

En conclusion, les peptides A β 40 et A β 42 s'agrègent pour former différents types de dépôts dans le parenchyme nerveux, responsables de l'ensemble du tableau lésionnel de la MA.

Un nombre croissant d'études indiquent qu'une série d'anomalies systémiques peuvent exacerber la progression de la MA. À l'inverse, les effets en aval des processus physiopathologiques de la MA peuvent également entraîner ces anomalies systémiques, formant ainsi des boucles de rétroaction. Les altérations systémiques liées au métabolisme de l'A β sont présentées par la Figure 7.

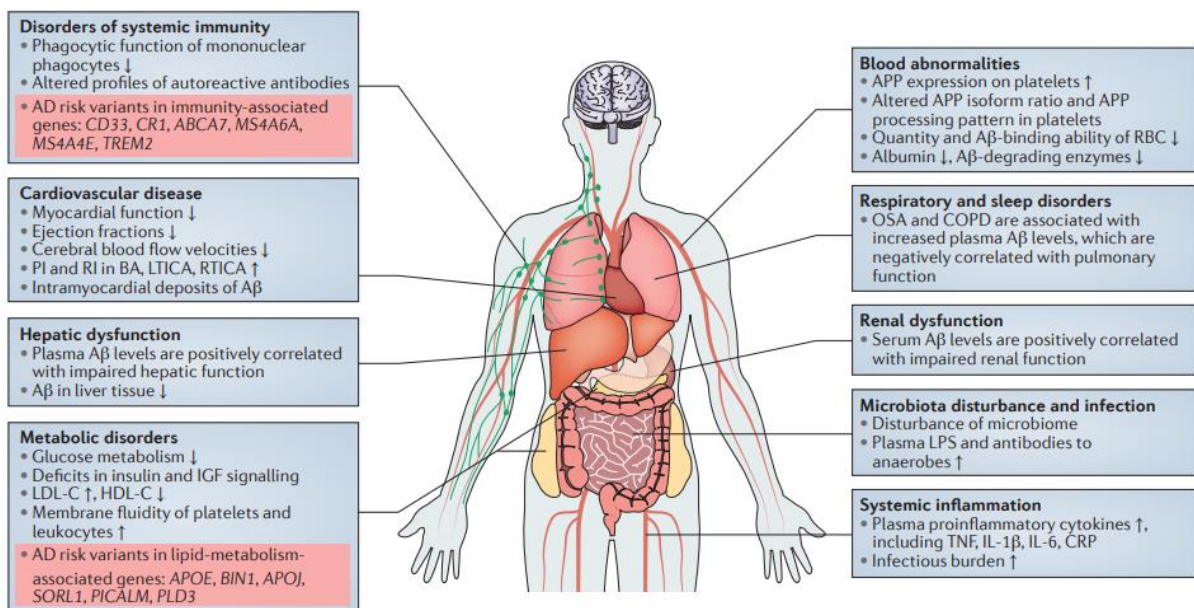


Figure 7 : Altérations systémiques de la MA liées au métabolisme du peptide A β (Wang et al. 2017)

2) Tauopathie

Le deuxième processus pathologique fondamental de la MA, après le dépôt de plaques amyloïdes, correspond à l'hyperphosphorylation de la protéine tau, à l'origine de lésions intra-neuronales neurofibrillaires.

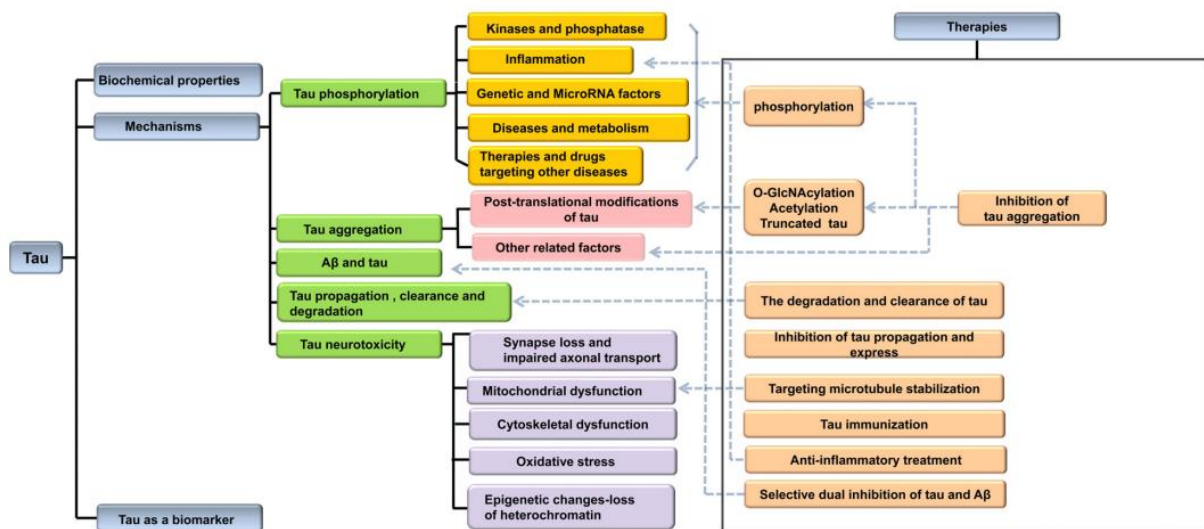


Figure 8 : Propriétés biochimiques de la protéine tau et implications dans le développement de la MA (Gao et al. 2018)

a. Protéine tau

La protéine Tau, protéine associée aux microtubules (MAP), polymérise la tubuline en microtubule et participe au maintien de l'architecture cellulaire neuronale complexe, par l'assemblage et la stabilisation des microtubules par exemple. Dans le SNC, six isoformes de la protéine tau sont exprimées, à partir des exons 2, 3 et 10 du gène de transcription des MAP par épissage alternatif du même gène. Les isoformes contiennent deux domaines majeurs : un domaine composé d'acides aminés fortement acides sur sa partie N-terminal et un domaine de liaison au microtubule sur sa partie C-terminal. Le domaine C-terminal, qui permet l'ancrage de tau aux microtubules, est impliqué dans la polymérisation et la stabilisation de ces éléments du cytosquelette. La taille d'une protéine tau est de 352 à 441 acides aminés avec quatre domaines de liaison aux microtubules. C'est une phosphoprotéine dont l'activité biologique dépend de son état de phosphorylation. Sa phosphorylation est régulée au cours du développement, du stade fœtal à l'âge adulte. Dans le cerveau immature, les isoformes les plus courtes présentent 6 à 8 sites de phosphorylation, alors que dans le

cerveau adulte, les 6 isoformes présentent 2 à 3 sites de phosphorylation (Ksiezak-Reding, Liu, Yen 1992). Les acides aminés du domaine de liaison au microtubule peuvent être hyperphosphorylés par la Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK-3 β), la Cyclin-Dependent Kinase (CDK5) et sa sous-unité activatrice p25 ou par la Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK). Cependant, les isoformes sont fragiles en milieu aqueux par leurs résidus glycine et proline ainsi qu'un faible taux en résidus hydrophobes. De plus, leurs résidus cystéine tendent à s'oxyder rapidement. Dans les cas de tauopathies, les séquences hydrophobes exposées forment des agrégats filamenteux par interactions au niveau des domaines de liaison aux microtubules. De plus, la protéine tau peut affecter la membrane plasmique des cellules neuronales. Sa présence au sein des synapses et au niveau des dendrites semble favoriser la maturation neuronale et réguler la fonction synaptique. La modification de sa distribution au sein des synapses et la perturbation de ses interactions avec les protéines synaptiques peuvent altérer la fonction neuronale et même conduire à la MA (Gao et al. 2018).

La protéine tau est associée aux microtubules et assure d'une part le maintien de la structure axonale et synaptique, mais aussi l'intégrité des fonctions de transport cytoplasmique. C'est une phosphoprotéine dont l'activité est régulée par son taux de phosphorylation. Plus ce dernier augmente, moins la protéine tau est liée aux microtubules. En conditions pathologiques, tau est hyperphosphorylée (Figure 9).

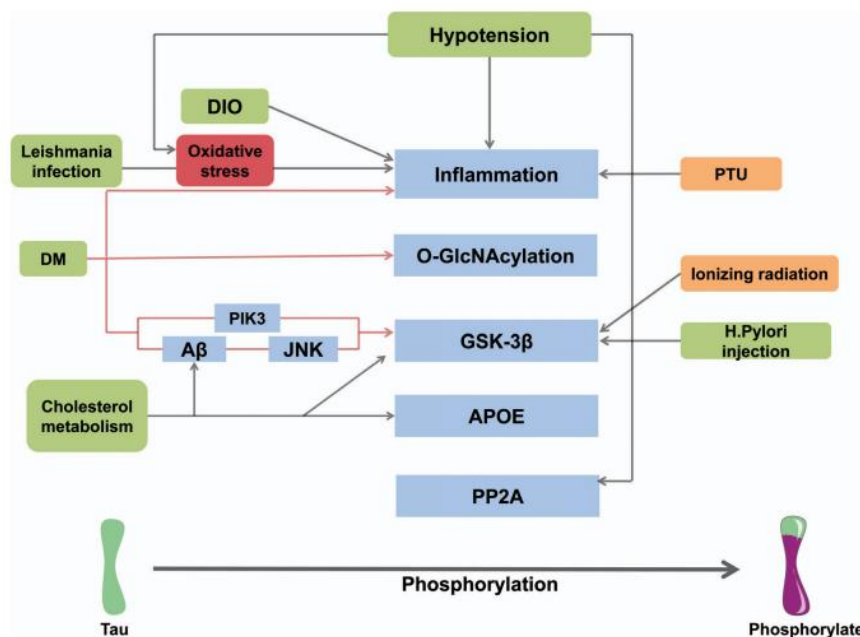


Figure 9 : Phosphorylation de la protéine tau lors de différentes pathologies, métabolisme et facteurs anthropiques (Gao et al. 2018)

ND : DM = diabetes mellitus, DIO = diet-induced obesity, PTU = propylthiouracil

b. Hyperphosphorylation, filaments hélicoïdaux appariés et dégénérescence neurofibrillaire

L'altération post-transcriptionnelle principale de la protéine tau est l'hyperphosphorylation. L'hyperphosphorylation de la protéine tau réduit son affinité pour les microtubules. Ainsi, en conditions pathologiques, une augmentation anormale de la quantité cytosolique de protéines tau hyperphosphorylées est observée. Les protéines tau hyperphosphorylées, non liées aux microtubules, s'agrègent alors pour former des filaments hélicoïdaux appariés et des filaments droits (Figure 10) qui correspondent aux enchevêtrements neurofibrillaires ou neurofibrilles intraneuronales (NFT pour neurofibrillary tangles), aussi désignés par le terme français de dégénérescence neurofibrillaire (DNF).

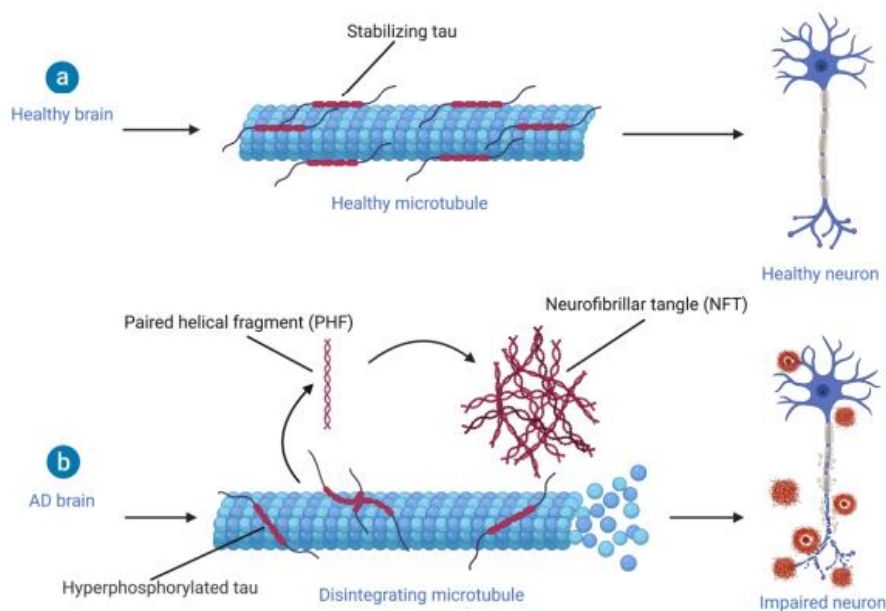


Figure 10 : Agrégation de la protéine tau et dégénérescence neurofibrillaire lors de MA (van Oostveen, de Lange 2021)

Les kinases contribuent au développement de la MA par hyperphosphorylation de la protéine tau et à son agrégation sous forme d'enchevêtrement neurofibrillaire. GSK-3 β est la kinase la plus documentée en lien avec la MA et son mécanisme d'activation et d'action à la suite de sa phosphorylation a été bien décrit. CDK5 est une kinase neuronale dont l'augmentation de l'expression conduit à l'hyperphosphorylation par modification du flux de calcium. A l'inverse, la Protein Phosphatase 2A (PP2A), une sérine/thréonine phosphatase de la protéine tau, joue un rôle opposé. Son inhibition, par augmentation de l'activité d'enzymes

lysosomales, conduit à l'hyperphosphorylation de la protéine tau et la prolifération d'enchevêtrements neurofibrillaires.

Bien évidemment, les activités de ces kinases et phosphatases ne sont pas indépendantes. CDK5 régule l'activité de GSK-3 β par deux mécanismes. Le premier est l'inhibition de la phosphatase 1 et donc l'activation des inhibiteurs I-1 et I-2 de la phosphatase 1 donc une augmentation de l'hyperphosphorylation par GSK-3 β . Le second est l'activation des récepteurs du facteur de croissance épidermique (ErbB) provoquant la phosphorylation de GSK-3 β . De plus, les voies métaboliques de PP2A et GSK-3 β collaborent entre elles.

Par ailleurs, l'inflammation est un élément caractéristique de la MA et contribue aux tauopathies. Par exemple, la quantité de cytokine est élevée chez les patients atteints de la MA, incluant IL- β , IL-6, IL-8, IL18, MIP-1 β , S100 β , MCP-1, TNF- α . Il a été montré que ces cytokines sont toutes liées à la protéine tau et peuvent provoquer sa phosphorylation par différents mécanismes.

Les cellules de la microglie jouent également un rôle en éliminant les protéines anormales et en régulant l'inflammation. De récentes études ont montré que la neuroinflammation microglie-spécifique affecterait l'apparition et la progression des anomalies des protéines tau, leur diffusion et leur hyperphosphorylation (Gao et al. 2018).

Outre la phosphorylation, d'autres modifications post-transcriptionnelles de la protéine tau telles que l'acétylation, la glycosylation, la glycation, le clivage, la nitration, la polyamination, l'ubiquitination, l'oxydation et l'agrégation peuvent réguler sa fonction (Martin, Latypova, Terro 2011).

Un fonctionnement anormal de la protéine tau entraîne une perturbation des fonctions structurales et régulatrices du cytosquelette. Cela provoque donc une modification de la morphologie du neurone, des perturbations du transport axonal et par conséquent de la fonction synaptique. Ces modifications pathologiques conduisent à terme à la neurodégénérescence.

Les protéine tau hyperphosphorylés solubles seraient neurotoxiques chez les patients atteints de la MA, par agrégation et par interaction avec la protéine d'interaction JNK 1.

Le mécanisme de dégénérescence synaptique lié à tau n'a pas encore été bien décrit mais tau influencerait l'activité synaptique et la communication neuronale à travers trois voies :

- Tau interagit avec les complexes de signalisation post-synaptique de façon directe,

- Tau régule les récepteurs à glutamate dendritiques,
- Tau influence la fonction mitochondriale synaptique.

Lorsque des modifications pathologiques ont lieu, telles que la phosphorylation pour la MA, le transport neuronal antérograde est perturbé. Les récepteurs synaptiques et les mitochondries étant touchés, la production d'ATP et le transport du calcium sont modifiés : le transport mitochondrial vers les terminaux pré- et post-synaptiques entraînera une perte de synapses et par conséquent le dépérissement des axones. Tau inhibe le transport axonal en limitant la distance du trajet et en limitant la vitesse de transport par déficit en kinésines. Les mitochondries étant le producteur majeur d'énergie des cellules, si la protéine tau s'agrège, la synthèse aérobie d'ATP est diminuée, ce qui impacte de nombreuses autres fonctions cellulaires (Gao et al. 2018).

De plus, différentes modifications cytosquelettiques ont été décrites pour la MA. Chaque modification correspond à une étape différente d'évolution de la pathologie. Le type de modification, la localisation, leur mise en évidence et le stade associé sont détaillés dans le Tableau 1.

	Pré-DNF	DNF intra-neuronal	DNF extra-neuronal ou « fantôme »
Type de modification	Protéines tau hyperphosphorylées sans agrégats filamenteux	Protéines tau hyperphosphorylées et ubiquitine sous forme d'agrégats filamenteux : filaments pairs hélicoïdaux et filaments droits	Protéines tau hyperphosphorylées et ubiquitine sous forme d'agrégats filamenteux : filaments pairs hélicoïdaux et filaments droits)
Localisation	Compartiment somatodendritique du neurone	Dendrites distales et segments distaux de l'axone, corps cellulaire neuronal et segment proximal de l'axone	Neuropile
Mise en évidence	Coloration argentique et Thioflavine S négatives	Coloration argentique et Thioflavine S positives	Coloration argentique et Thioflavine S positives

Tableau 1 : Evolution morphologique des modifications du cytosquelette neuronal lors de tauopathies

Tau agit également comme régulateur de l'actine du cytosquelette. Lors de la MA, l'actine est excessivement stabilisée ce qui conduit à une diminution de la motilité des organelles, un stress oxydatif et une apoptose.

Enfin, la toxicité des agrégats de protéines tau hyperphosphorylées fait actuellement débat. Pendant longtemps, les DNF ont été considérés comme neurotoxiques et contribuant au développement de la MA, mais des études récentes suggèrent le contraire.

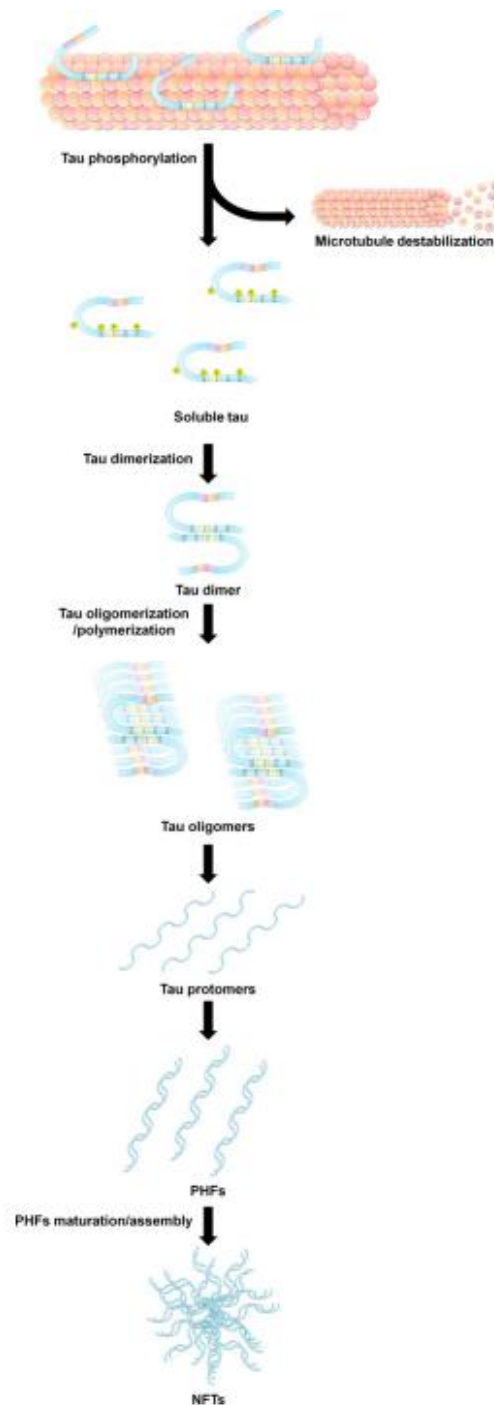


Figure 11 : Processus d'agrégation de la protéine tau (Martin, Latypova, Terro 2011)

c. Propagation de la pathologie tau

Les neurones du cortex entorhinal puis des domaines de la corne d'Ammon de l'hippocampe puis des amygdales, du thalamus et du claustrum puis du cortex cingulaire (Serrano-Pozo, Das, Hyman 2021) sont les premiers touchés par les DNF (Voir Partie 2).

Si le mécanisme de propagation de la pathologie tau n'est pas encore totalement déterminé, il existe quatre hypothèses de propagations principales par :

- Exosomes : les exosomes sont des vésicules liées aux membranes jouant un rôle important dans la communication intercellulaire. Les protéines tau peuvent ainsi être transportées d'une cellule donneuse à une cellule receveuse. Cependant, le transport ne peut s'effectuer qu'à partir d'une cellule neuronale mature (supérieure à DIV14) et non immature. Les protéines tau exosomales sont phosphorylées et oligomérisées. Les exosomes contenant la protéine tau sont capables d'activer l'agrégation de la protéine tau au sein des cellules voisines, incluant les neurones et les cellules de la microglie (Naseri et al. 2019).
- Libération synaptique : la protéine tau peut se propager à travers le réseaux neuronal grâce à une libération trans-synaptique. Au niveau des synapses des patients atteints de MA, la quantité d'oligomères solubles de protéines tau phosphorylées est élevée. L'excrétion de tau par le neurone afférent dans l'espace extracellulaire peut se faire grâce aux vésicules synaptiques, translocation directe à travers la membrane grâce à différents récepteurs ou vésicules extracellulaires. Les protéines tau sont ensuite internalisées par le neurone efférent par translocation directe à travers la membrane, macropinocytose grâce aux heparan sulfate protéoglycanes, endocytose de masse, endocytose clathrine-médiée ou fusion des vésicules extracellulaires avec la membrane plasmique. Les protéines tau entraînent alors la dégradation des vésicules endocytiques et se retrouvent libres dans le cytoplasme. Il y a dès lors propagation et agrégation (Figure 12).
- Sécrétion non-conventionnelle : d'autres voies de sécrétion non-conventionnelles existent telles que la translocation directe par la membrane plasmique. Les protéines tau peuvent former des pores à base de protofibrilles annulaires. Les interactions avec les lipides membranaires tels que le cholestérol et les sphingolipides peuvent également entraîner des perturbations de la membrane. La phosphorylation et

l'oligomérisation est nécessaire pour ces mécanismes de sécrétion. Ces protéines tau sécrétées de façon non-conventionnelle se propagent aux cellules adjacentes et provoquent l'agrégation.

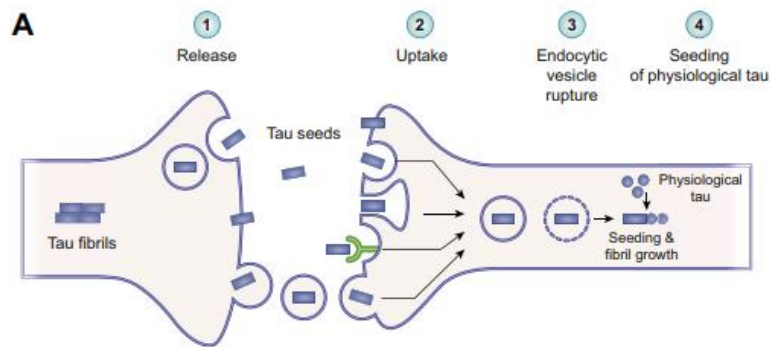


Figure 12 : Mécanismes de propagation de tau (Vogels et al. 2020)

- Propagation tau de type prion : plusieurs études supposent que le peptide tau possède des propriétés identiques à celles de la protéine prion de même que les peptides A β , car l'accumulation de filaments de protéine tau se propage aux sites anatomiquement connectés.

d. Elimination de la protéine tau

Les protéines tau intracellulaire sont dégradées par le SUP et le SAL principalement, alors que les protéines extracellulaires sont dégradées par les protéases, par phagocytose des cellules de la microglie ou transportées par le flux sanguin. Les mécanismes sont similaires à ceux de la clairance du peptide A β .

Dans le cas de la MA, un dysfonctionnement de ces systèmes est mis en évidence.

En cas de dysfonction du SUP, les dépôts oligomériques de protéines tau s'accumulent dans les synapses. Le SAL a, lui, un rôle double dans la clairance et l'agrégation de tau. En cas d'anomalie, la balance penche en faveur d'un de ses deux rôles.

Par ailleurs, les calpaïnes, une famille de protéase dégradant la protéine tau, peuvent produire des fragments de la protéine tau ayant une neurotoxicité mise en évidence lors de la MA.

3) Peptide A β et protéine tau

En 1992, Hardy et Higgins ont émis le postulat selon lequel « la protéine β -amyloïde ($A\beta$) est l'agent responsable de la pathologie de la MA ; les DNF, la perte cellulaire, les lésions vasculaires et la démence apparaissent par la suite comme résultats directs de ce dépôt », postulat appelé aujourd'hui « hypothèse de la cascade amyloïde ».

Ainsi, même si l'hypothèse de la cascade amyloïde a évolué au cours du temps, l'accumulation de plaques $A\beta$ dans différentes régions de l'encéphale est à l'origine d'une cascade d'étapes délétères conduisant à une neurodégénérescence et donc à la MA (Figure 13). Les meilleurs arguments en faveur de l'hypothèse de la cascade se basent sur la génétique. Les mutations survenant sur les gènes codant les protéines impliquées dans le métabolisme du peptide $A\beta$ sont à l'origine des événements initiateurs de la cascade (Voir Partie 1 : II- 1)).

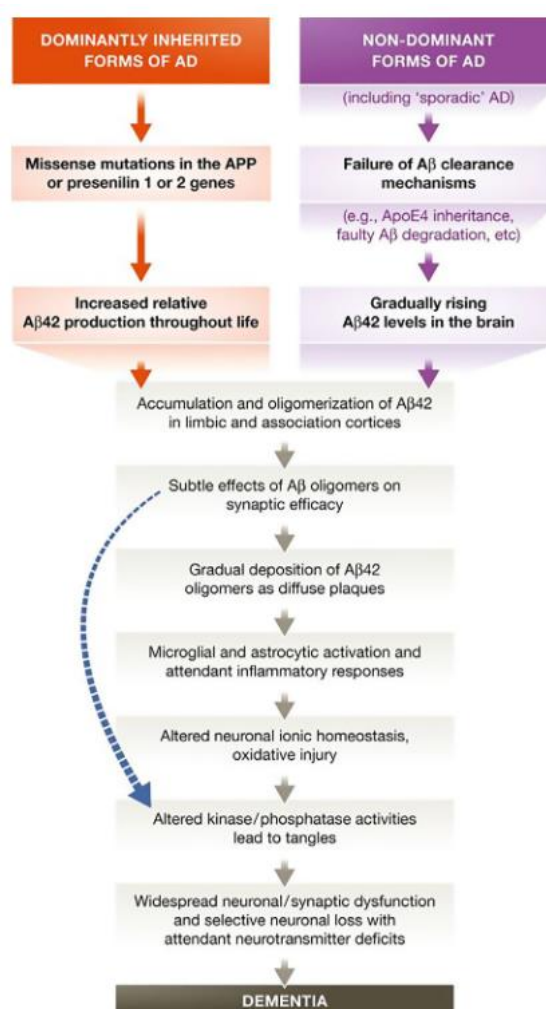


Figure 13 : Hypothèse de la cascade amyloïde (Lane, Hardy, Schott 2018)

L'hypothèse de la cascade amyloïde de 1992 suppose donc que l'amyloïdopathie précède la tauopathie. Cependant, des tauopathies peuvent se développer sans

amyloïdopathie remettant en cause l'hypothèse originelle. C'est pourquoi, il est aujourd'hui admis que l'amyloïdopathie n'est pas à l'origine de la tauopathie mais en accélère considérablement le développement.

Ainsi, la relation spatio-temporelle entre la voie A β et tau dans la MA, à l'échelle microscopique et macroscopique, est essentielle pour comprendre la pathogenèse et la progression physiologique de la MA, et a pris de l'ampleur récemment avec la validation de plusieurs biomarqueurs à différents niveaux biologiques. Si la physiopathologie de la MA est encore débattue à ce jour, il est toutefois certain que l'amyloïdopathie et la tauopathie sont nécessaires pour développer une MA et qu'elles facilitent leur extension l'une l'autre. Par conséquent, le modèle actuellement le plus accepté indique que l'amyloïdopathie peut être un événement physiopathologique en amont de la MA et peut fonctionner comme un déclencheur des voies moléculaires en aval, y compris le mauvais repliement de la protéine tau, la toxicité médiée de la protéine tau, l'accumulation en enchevêtrements et la propagation de la protéine tau qui conduit à la neurodégénérescence corticale.

Cette hypothèse a été testée sur des souris transgéniques. Dans cette étude, la formation d'A β augmente l'hyperphosphorylation de la protéine tau, par formation d'un complexe stable avec A β , et l'injection intracrânienne d'A β synthétique augmente la DNF. Selon Stancu, le mécanisme de phosphorylation de tau A β -induit s'explique par les voies de signalisation, incluant GSK-3 β , CAMKK2-AMPK kinase et C-Jun N-terminal kinase (Stancu et al. 2014). De plus, l'A β cortical accélère la propagation de tau à travers le cortex et amplifie la toxicité liée à la protéine tau lors de la MA. A l'inverse, la protéine tau régule également la toxicité d'A β (Gao et al. 2018).

De même, les études de neuroimagerie montrent que la rétention du ligand tau en tomographie par émission de positon n'augmente qu'en présence d'une accumulation corticale d'A β et est associée à l'amincissement cortical dans la MA (Hampel et al. 2021).

Ainsi, la Figure 14 permet de schématiser les interactions entre A β et tau.

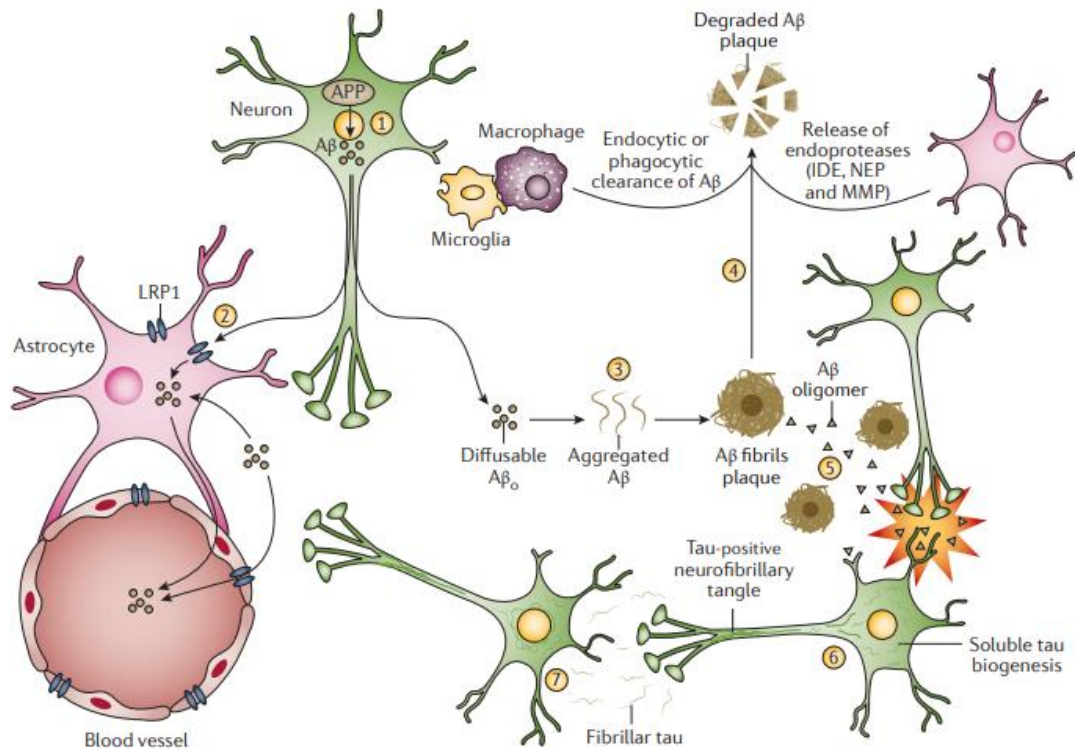


Figure 14 : Voies pathologiques conduisant aux plaques amyloïdes et aux dégénérescences fibrillaires lors de MA (Masters et al. 2015)

4) Comparaison de la MA et du SDCF

La plupart des mammifères présentent des modifications neuropathologiques liées à l'âge. Il est désormais évident que les humains, les chiens et les chats présentent des similitudes dans le vieillissement cérébral associé à un dysfonctionnement cognitif. En effet, le chien âgé et, dans une moindre mesure, le chat âgé sont des modèles de la MA et peuvent donc jouer un rôle précieux dans les tests d'efficacité thérapeutique. A l'inverse, les connaissances acquises lors de l'étude de la MA sont très utiles pour comprendre le vieillissement du cerveau et les dysfonctionnements cognitifs chez les animaux de compagnie. Cependant, en comparaison des chiens, le lien entre neuropathologie et dysfonctionnement cognitif lié à l'âge n'a pas été étudié de façon approfondie.

La plupart des mammifères présentent des signes de vieillissement cérébral et les déficits cognitifs qui en découlent. Le SDC chez les animaux de compagnie est parallèle à la progression de la MA à plusieurs égards. Par exemple, les chiens et les chats âgés ne présentent pas tous des signes comportementaux compatibles avec le SDC, et pourtant des altérations

subcliniques de la fonction cognitive peuvent être présentes, et évoluer vers un SDC. Il est donc prudent de commencer le traitement à un stade précoce.

Chez le chat, les pathologies liées à l'âge sont à l'origine de perte neuronale, atrophie cérébrale, élargissement des sillons, gliose généralisée, démyélinisation, fibrose et/ou calcification des méninges, anomalies périvasculaires, dépôts d'A β et tau hyperphosphorylé et augmentation de la taille des ventricules (Gunn-Moore et al. 2007; Zhang et al. 2006).

Des anomalies périvasculaires, tels que l'artériosclérose, les microhémorragies cérébrales ou les infarcti des vaisseaux périventriculaires, bien que moins fréquents que chez l'homme, sont rapportés chez les chiens et les chats âgés, ce qui peut contribuer aux signes du SDC (Zhang et al. 2006; Colle et al. 2000; Gunn-Moore et al. 2007). De plus, en lien avec le vieillissement chez les chats âgés, une diminution du flux sanguin cérébral et une hypoxie liées à une diminution du débit cardiaque, de l'hypertension systémique, de l'anémie, une viscosité sanguine modifiée et une hypercoagulabilité des plaquettes contribuent à ces anomalies périvasculaires. Les neurones, cellules à forte demande en oxygène, sont particulièrement à risque de dommages hypoxémiques. Le vieillissement s'accompagne également d'une augmentation des espèces réactives de l'oxygène (radicaux libres tels que le peroxyde ou superoxyde d'hydrogène et l'oxyde nitrique), par diminution de l'efficacité des mitochondries qui produisent moins d'énergie et plus de radicaux libres. Le seuil d'élimination par les vitamines A/C/E et les défenses antioxydantes du corps, telles que la superoxyde dismutase, les catalases et la glutathion peroxydase, est dépassé ; ce qui entraîne des dommages oxydatifs chez les chiens et probablement les chats (Gunn-Moore et al. 2007). Une baisse du tonus cholinergique survient au cours du vieillissement félin, comme en témoignent l'hypersensibilité aux anticholinergiques et la diminution de la densité de récepteurs muscariniques cérébraux (Zhang et al. 2006). Conjointement, ces altérations peuvent contribuer aux déficits mémoriels ou au SDC, ainsi qu'à des altérations de la fonction motrice et du sommeil.

Chez les chiens, les chats et les humains âgés, on observe des similitudes dans le dépôt d'A β en plaques extracellulaires et infiltrations périvasculaires. Cependant, les plaques à noyau dense observées dans la MA ne sont pas présentes chez les chiens ou les chats, ce qui suggère que les plaques canines et félines d'A β sont d'un stade inférieur que celles observées dans la MA. En revanche, les chats présentent des plaques A β plus diffuses que celles des humains ou des chiens, hypothétiquement dû au fait que le 7^{ème} acide aminé du peptide A β diffère. Dans une étude récente, il a été montré que des anticorps spécifiques étaient présents dans les

plaques séniles diffuse de l'encéphale félin pour A β 42 et A β 24, mais absents pour A β 16 ou A β 40. L'absence de plaque sénile positive aux anticorps A β 40 suggère que l'espèce la plus soluble, qui se dépose généralement après l'A β 42, ne s'accumule peut-être pas dans le cerveau du chat vieillissant ; bien qu'elle ait été observée dans leurs vaisseaux sanguins cérébraux lors d'AAC (Gunn-Moore et al. 2007). Ceci implique que si et lorsque A β 40 se dépose dans l'espace extracellulaire du cerveau du chat, il est rapidement transformé, ce qui suggère que l'accumulation de la plaque dans le cerveau du chat âgé correspond davantage au type de pathologie détectée chez les humains âgés sans démence que chez les patients atteints de la MA. Une étude immunohistochimique chez le chat a démontré que les plaques amyloïdes s'accumulaient dans les zones corticales suivantes : préfrontal, pariétal, occipital, hippocampique et para-hippocampique (Head et al. 2005). Chez le chat, même si la physiopathologie semble similaire à celle de la MA, l'association entre les dépôts d'A β et le SDCF reste à clarifier.

Si le chat possède la majorité des six isoformes humaines de la protéine tau, la présence de DNF chez cette espèce a longtemps été réfutée (Gunn-Moore et al. 2007; Head et al. 2005). Ce n'est qu'en 2015, que des agrégats ont été mis en évidence chez le chat. Chez l'Homme, les plaques amyloïdes circonscrites auraient un rôle de réservoir des peptides A β toxiques. Lorsque la capacité du réservoir est dépassée au cours de la vie, les peptides A β toxiques et la protéine tau sont mis en contact, provoquant la formation de DNF. Les plaques amyloïdes étant diffuses chez le chat, elles n'ont pas cet aspect de réservoir, conduisant à la production de DNF, de manière physiologique avec le vieillissement. Les neurones, du cortex enthorinal et de l'hippocampe, sont les principales structures touchées. (Chambers et al. 2015; Youssef et al. 2016).

Dans l'ensemble, les chats présentent un dépôt d'A β et de protéine tau hyperphosphorylée dans l'encéphale en vieillissant, similaires à ceux observés dans la progression de la MA, mais cependant de sévérité inférieure. Le dépôt cérébral d'A β peut s'avérer toutefois être un biomarqueur prédictif relativement précoce du SDC, aux stades précliniques et/ou prodromiques de la MA.

II- Données épidémiologiques

Il existe de nombreux facteurs de risque décrits chez l'Homme ainsi que chez le chat.

1) MA

Les facteurs de risque principaux sont les suivants :

- Age : c'est le facteur de risque le plus important. La prévalence est de 5% chez les personnes âgées de plus de 65 ans (Alzheimer's Association, 2017). Le vieillissement est caractérisé par une endocytose préférentielle de la protéine APP et d'une augmentation de l'expression de l'enzyme BACE-1. De plus, l'efficacité des mécanismes de dégradation du peptide A β diminuent avec l'âge et certaines molécules oxydées s'accumulent. Cependant, comme dit précédemment, la MA ne fait pas partie du vieillissement normal, l'âge seul n'est donc pas suffisant pour causer une MA.
- Génétique : Il existe deux formes de MA reconnues : la forme familiale, ou précoce (Early-Onset Alzheimer Disease EOAD), et la forme sporadique, ou tardive (Late-Onset Alzheimer Disease LOAD).
 - o Forme familiale : la plus rare (<1% des cas). Les mutations décrites à ce jour concernent quatre gènes et se traduisent par une augmentation de la production du peptide amyloïde. Par ordre de fréquence, les gènes identifiés sont les gènes PSEN1 du chromosome 14, APP du chromosome 21, PSEN2 du chromosome 1 et SRL1 du chromosome 16 (Janssen et al. 2000; Mayeux, Stern 2012). L'hypothèse de la cascade amyloïde postule ainsi que les mutations pathogènes de l'APP, de SLR1, de PSEN1 et de PSEN2 entraînent une augmentation relative d'A β 42 susceptible de s'agréger, ce qui conduit à la formation d'agrégats d'oligomères d'A β . Ceci déclenche une cascade d'événements, conduisant à l'hyperphosphorylation de tau, à la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires, à la perte synaptique, à la mort neuronale et à l'apparition clinique du déclin cognitif et de la démence. Elles surviennent avant 60 ans et sont transmises de façon Mendélienne, majoritairement autosomale dominant (Chouraki, Seshadri 2014).
 - o Forme sporadique : la plus fréquente et le plus souvent après 60 ans. Ces formes sont qualifiées de complexe, car si la génétique prédispose, d'autres facteurs tel que l'environnement contribuent au développement de la maladie. Le gène APOE du chromosome 19 code pour l'apolipoprotéine E dont le rôle est le transport des lipides et du cholestérol et également de participer au catabolisme par liaison aux récepteurs aux LDL (low density lipoprotein). En plus de sa fonction dans le transport du cholestérol et des lipides, l'APOE joue également un rôle dans la médiation de la synaptogenèse, de la plasticité synaptique et de la neuroinflammation. Les récepteurs

de l'APOE dans le cerveau comprennent les récepteurs aux LDL sur les astrocytes et la protéine liée aux récepteurs LDL qui est présente sur les neurones sains et dans la plaque sénile, et semble médier les effets de l'APOE dans le cerveau. L'APOE est la principale apolipoprotéine exprimée dans le cerveau, même si son principal site de production reste le foie (Chouraki, Seshadri 2014). Comme vu précédemment, ce gène existe sous trois allèles : $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, et $\epsilon 4$. Le risque de développer une MA est multiplié par 3 chez les sujets hétérozygotes APOE $\epsilon 3$, et par 12 chez les sujets homozygotes APOE $\epsilon 4$ (2021 Alzheimer's disease facts and figures 2021). A l'inverse, l'allèle APOE $\epsilon 2$ serait un facteur protecteur (Farrer et al. 1997). Une vingtaine d'autres gènes ont récemment été identifiés (Figure 15).

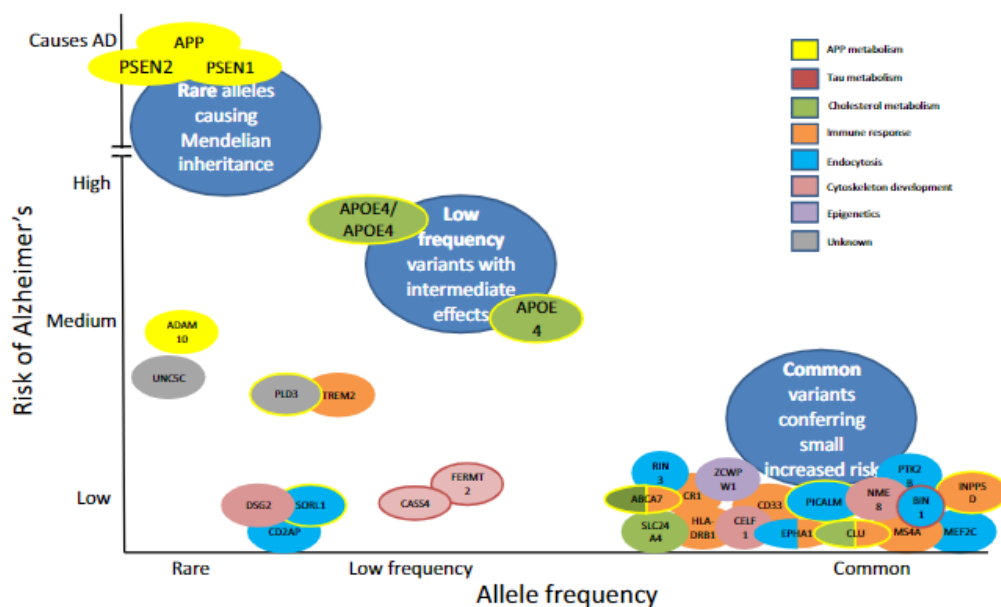


Figure 15 : Vue d'ensemble des gènes dont l'implication a été reconnue pour la MA (Lane, Hardy, Schott 2018)

- Antécédents médicaux :

- o Cardiovasculaires : la bonne santé de l'encéphale est directement liée à la bonne santé du cœur et des vaisseaux. Si l'encéphale représente 2% du poids corporel, il consomme 20% de l'apport corporel en oxygène et en énergie (Richard et al. 2010). Ainsi le tissu cérébral est très sensible à tout dysfonctionnement hémodynamique : pathologie cardiaque comme vasculaire. L'hypertension et la pré-hypertension (PAS=120-139 mmHg ou PAD=80-89 mmHg) sont associées à un risque accru de démence (2022 Alzheimer's disease facts and figures 2022).

- Cérébrovasculaires : les causes de démence vasculaire pure ne représentent que 5 % des cas environ, dans 70 à 80% des cas il s'agit d'une démence mixte. Des études basées sur des cohortes de soldats de la II^{ème} Guerre Mondiale, des athlètes professionnels et des joueurs de la National Football League américaine ont montrées que les traumatismes crâniens augmentent le risque de démence (Fann et al. 2018; Khan 2016).
- Diabète de type II : le diabète augmente de 56% le risque de développer la MA. Plusieurs relations de cause à effet ont été proposées : mécanismes vasculaires par infarcti cérébraux, effets toxiques de l'hyperglycémie, insulino-résistance cérébrale, produits finaux de la glycation et compétition avec l'enzyme de dégradation de l'insuline diminuant la dégradation d'amyloïde β (Gudala et al. 2013).
- Syndrome de choc post-traumatique
- Mode de vie :
 - Tabac : le risque de démence est augmenté lors de tabagisme et est proportionnel à la fréquence et la durée (Durazzo et al. 2014).
 - Alcool : les études épidémiologiques rapportent une réduction de la prévalence de la MA chez les personnes qui consomment de faibles quantités d'alcool. En effet des concentrations faibles ou modérées d'éthanol protègent contre la toxicité de l'A β dans les neurones de l'hippocampe alors que des quantités excessives d'éthanol augmentent l'accumulation d'A β et la phosphorylation de tau, conduisant à la mort des cellules neuronales et à la neurodégénérescence (Peng et al. 2020).
 - Alimentation : un régime alimentaire riche en lipides est lié à une augmentation de la cholestérolémie donc à une augmentation des risques cérébrovasculaires et de développer une MA. Par ailleurs, l'obésité est associée à un risque élevé de développer une démence (Kivimäki et al. 2018) par augmentation du risque de développer un diabète de type II.
 - Manque d'exercice : le manque d'exercice est souvent la cause d'affections cardiovasculaires, d'obésité et de diabète donc de démence comme vu précédemment. L'exercice physique permet également de diminuer le stress et de favoriser le sommeil, qui sont également des facteurs de protection contre la démence (Gholamnezhad, Boskabady, Jahangiri 2020).
 - Education : les personnes avec un niveau d'étude élevé et un emploi intellectuellement stimulant sont moins à risque de développer la MA ou autre

démence (Sando et al. 2008). L'éducation permet de construire, ce que certains chercheurs appellent, la « réserve cognitive ». Il s'agit de la capacité de l'encéphale à utiliser de façon flexible et efficace les réseaux neuronaux liés à la cognition, permettant ainsi aux individus de maintenir leur capacité à effectuer des tâches cognitives malgré les remaniements neuronaux qui ont lieu au cours de la vie (Stern 2012).

- Vie sociale : pour certaines études, rester socialement actif au cours de la vie pourrait maintenir la santé cérébrale et diminuer le risque de développer une MA ou autre démence (Karp et al. 2006). Par ailleurs, cela aiderait également à maintenir la « réserve cognitive ».
- Pollution environnementale : la pollution atmosphérique se caractérise par la modification de la nature de l'atmosphère par l'introduction de polluants chimiques, physiques ou biologiques. Elle est associée aux maladies respiratoires et cardiovasculaires et, récemment, son association avec la MA a été documentée. Six polluants atmosphériques ont été définis par les normes nationales de qualité de l'air ambiant (NAAQS) aux États-Unis comme une menace pour la santé humaine, notamment l'ozone (O₃), les oxydes d'azote (NO_x), le monoxyde de carbone (CO), les particules de matière (PM), le dioxyde de soufre (SO₂) et le plomb (Pb). Des études sur des animaux et des modèles cellulaires ont montré qu'une exposition à des niveaux élevés de pollution atmosphérique peut entraîner des lésions de la muqueuse et du bulbe olfactifs, ainsi que de la région du cortex frontal, similaires à celles observées dans la MA. Chez les personnes exposées aux polluants atmosphériques, il existe un lien entre le stress oxydatif, la neuroinflammation et la neurodégénérescence, avec la présence de plaques de tau hyperphosphorylée et de plaques de Aβ dans le cortex frontal. La pollution atmosphérique peut provoquer une augmentation de la formation et de l'accumulation d'Aβ₄₂, ainsi qu'une altération de la fonction cognitive (Moulton, Yang 2012; Power et al. 2016; Croze, Zimmer 2018).

2) SDCF

La plupart des facteurs de risques chez l'homme se retrouvent chez le chat tels que l'âge, les antécédents médicaux, ...

Les déficiences cognitives liées à l'âge et l'infection par le FIV semblent synergiques, entraînant des déficits cognitifs plus importants chez les chats âgés infectés par le FIV, en lien avec l'inflammation chronique causée par l'infection persistante du virus dans les cellules de la microglie du SNC (Azadian, Gunn-Moore 2022; Fogle et al. 2021; Power 2018).

La génétique pourrait également jouer un rôle dans le développement du SDCF mais aucune étude n'a encore été menée à ce jour sur les gènes impliqués chez le chat.

Le mode de vie prédispose également au SDCF. Les chats vivant en milieu urbain sont plus à même de développer un SDCF que ceux vivant en milieu rural, mais la corrélation avec la pollution de l'air n'a pas encore été prouvée chez le chat (MacQuiddy et al. 2022). L'accès à l'extérieur, la présence d'enfant dans le foyer, la présence d'autres chats ou la présence d'un chien ne semblent pas influencer le risque de développement de SDCF (MacQuiddy et al. 2022). Dans cette étude, l'obésité n'est pas un facteur de risque. Cependant, les calculs sont basés sur un questionnaire rempli par les propriétaires et il est courant que les propriétaires sous-estiment le score corporel de leurs animaux.

III- Approche clinique comparative

La phase clinique de la MA présente une évolution de troubles cognitifs sur le long terme avec un déclin progressif des fonctions cognitives : mémoire épisodique récente, jugement, langage, perception, organisation des tâches quotidiennes, ... associé à des modifications comportementales (anxiété, dépression, agressivité, agitation, troubles psychotiques) et relationnelles (Chouraki, Seshadri 2014).

Si le syndrome de type amnésique touchant l'hippocampe est la forme la plus fréquente de la MA, d'autres formes cliniques sont toutefois possibles. En effet, la perte de mémoire est le plus souvent le symptôme d'alerte, atteignant la mémoire épisodique récente dans un premier temps et épargnant les souvenirs anciens (Apostolova 2016).

Le diagnostic de la démence inclut la perte de la mémoire et au moins un des quatre déficits suivants (Tanguay 2009) :

- L'aphasie : trouble du langage dont des difficultés à trouver les mots appropriés,
- L'apraxie : incapacité d'effectuer des mouvements volontaires,
- L'agnosie : incapacité de reconnaître les personnes ou objets en l'absence de déficit sensoriel,

- Les troubles des fonctions exécutives : incapacité à faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite, un jugement, un raisonnement déductif.

Des symptômes neuropsychiatriques tels qu'une altération des interactions sociales, de l'apathie, ou un changement de personnalité peuvent être associés à ces troubles cognitifs en début d'évolution. Un état dépressif léger à modéré est fréquent au cours de la maladie. En fin d'évolution, de la dysorexie, des perturbations du rythme du sommeil et de la perception (hallucinations) ou de la pensée (désillusions) associées à une perte de la conscience de soi (anosognosia) peuvent se manifester (Apostolova 2016). Toutefois, d'autres pathologies neurodégénératives peuvent conduire à l'apparition de troubles cognitifs et nécessitent un diagnostic différentiel.

De la même façon, un diagnostic différentiel existe pour le SDCF mais la démarche diagnostique n'est pas aussi documentée que chez l'Homme.

1) MA

La maladie d'Alzheimer est une pathologie d'évolution progressive pour laquelle on peut distinguer 3 phases (Dubois et al., 2010) comme indiqué sur la Figure 16 :

- a. Stade pré-clinique (ou asymptomatique) : phase pendant laquelle les lésions cérébrales apparaissent sans manifestation clinique,
- b. Stade pré-démontiel : apparition de déficits anormaux pour l'âge mais dont la sévérité n'est pas suffisante pour être considérée comme une démence,
- c. Stade démentiel : manifestation clinique de la démence, qualifiée de légère, modérée et sévère selon l'intensité des signes.

Nous allons ainsi développer les stades associés à une manifestation clinique.

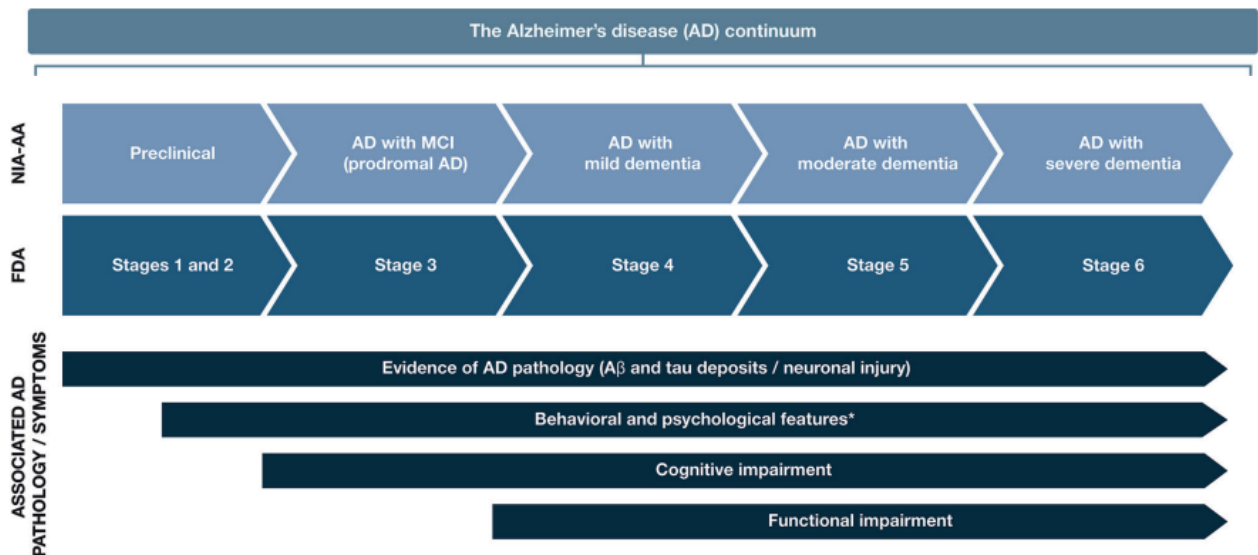


Figure 16 : Le continuum de la maladie d'Alzheimer (Porsteinsson et al. 2021)

ND : NIA-AA = National Institute on Aging-Alzheimer's Association, FDA = Food and Drug Administration selon les stades de Braak

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

Le premier stade clinique appelé pré-déméntiel est inclus dans une entité appelée Trouble Cognitif Léger (TCL) ou Mild Cognitive Impairment (MCI).

Ce concept de stade pré-déméntiel a évolué au cours des années et a été décrit par différents termes au cours des recherches cliniques sur la MA : AAMI ou Age-Associated Memory Impairment en 1986, AACD ou Aging-Associated Cognitive Decline en 1994 puis MCI ou Mild Cognitive Impairment en 1999. Le MCI se base sur l'hypothèse d'un continuum : du vieillissement normal au processus pathologique associé à la MA.

D'après Petersen, le MCI est un stade clinique pour lequel les patients présentent des altérations de la mémoire légèrement supérieures à celles attendues pour leur âge mais ne sont pour autant pas déments. Les critères considérés sont (Petersen 2016) :

1. Plainte mnésique : inquiétude de l'individu ou apparition de difficultés par rapport au niveau d'autrefois
2. Déclin cognitif anormal pour l'âge : mémoire, attention, langage
3. Activités du quotidien normales et fonction cognitive générale normale
4. Sujet non dément

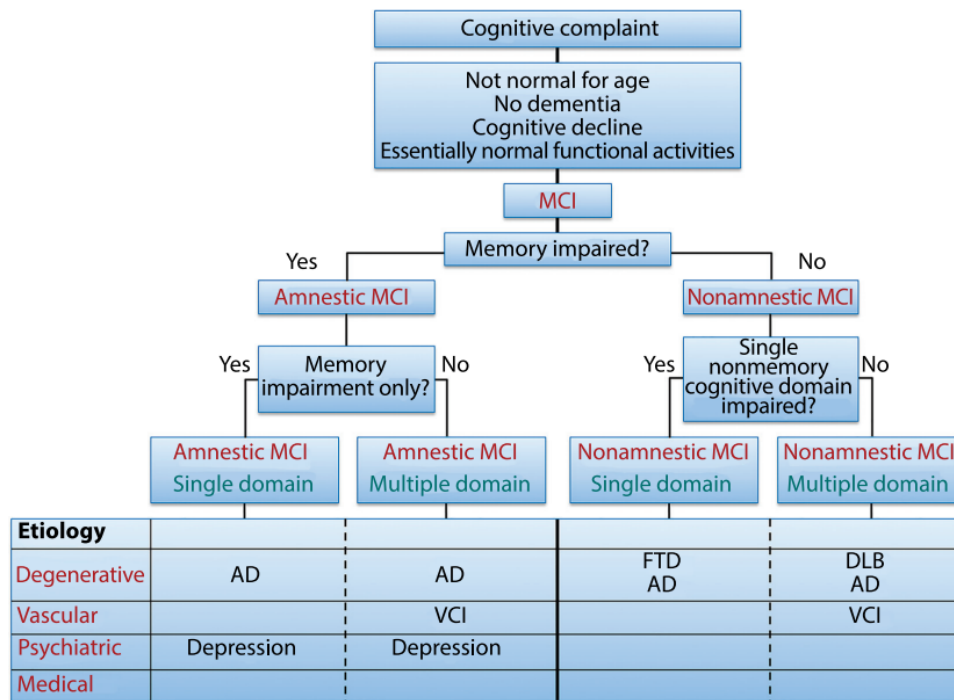


Figure 17 : Critères clés établis par le Symposium démontrant les phénotypes syndromiques et comment les associer à une étiologie en clinique (Petersen 2016)

ND : AD = Alzheimer disease, DLB = dementia with Lewy bodies, FTD = frontotemporal dementia, MCI = mild cognitive impairment, VCI = vascular cognitive impairment

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

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

Le stade pré-déméntiel ou MCI est ainsi commun à de nombreuses pathologies et ces critères ont été mis en place afin d'identifier les patients à risque de développer la MA. Ce stade peut durer jusqu'à 10 ans.

Les deux premiers sous-types représentent les sous-types préférentiels des stades pré-déméntiels de la maladie d'Alzheimer, alors que les deux autres sous-types représentent d'autres démences telles que la démence fronto-temporale ou la démence à corps de Lewy (Petersen, 2004).

Parmi les patients atteints de MCI, 15% développeront le stade démentiel après 2 ans et 33% après 5 ans. Un faible pourcentage n'en développera jamais (2022 *Alzheimer's disease facts and figures 2022*).

b) Stade démentiel (Sclan, Reisberg 1992; Förstl, Kurz 1999)

Le stade démentiel est distingué en 3 stades selon l'atteinte cognitive décrite par le score Minimal-Mental State Examination (MMSE). Il s'agit d'un questionnaire de 11 questions évaluant différentes fonctions cognitives (orientation spatiale et temporelle, attention et concentration, mémoire à court terme, langage, capacités visuospatiales, capacités à comprendre et suivre des consignes). Le score total maximal est de 30. Un score égal ou supérieur 25 est classé comme normal, un score inférieur à 25 est anormal et permet de dépister et quantifier un déclin cognitif majoritairement mnésique.

- Démence légère ou Mild Dementia Stage : MMSE >20

La démence légère se caractérise par des signes cliniques plus importants que le stade MCI avec une extension des lésions cérébrales. La mémoire à court terme et la mémoire épisodique sont les plus touchées avec parfois de l'aphasie ou des déficits de visioconstruction (capacité à organiser des parties pour produire une forme), ainsi que des difficultés à organiser et planifier, à réaliser des tâches complexes du quotidien (préparation des repas, ...). Le lexique peut être réduit. Une désorientation spatiale peut survenir. Le patient a la capacité de vivre de manière autonome mais nécessite une réadaptation de l'environnement. Des troubles émotionnels de type dépressif sont rapportés en lien avec la diminution des contacts sociaux et de la prise de conscience de la perte des capacités cognitives.

- Démence modérée ou Moderate Dementia Stage : MMSE entre 10 et 20

Au stade modéré de la démence d'Alzheimer, qui est souvent le plus long, les personnes ont davantage de problèmes de mémoire et de langage, sont plus susceptibles d'être confuses et ont plus de difficultés à accomplir des tâches à plusieurs étapes comme se laver et s'habiller. Elles deviennent parfois incontinentes et peuvent commencer à présenter des changements de personnalité et de comportement, notamment de la méfiance et de l'agitation. Les patients sont décrits comme « vivant dans le passé » selon Förstl. Elles peuvent également commencer à avoir des problèmes pour reconnaître leurs proches. Les patients ne sont plus autonomes.

- Démence sévère : MMSE <10

Au stade sévère de la démence d'Alzheimer, la capacité de communiquer verbalement est fortement diminuée et la personne a besoin de soins continus. La mémoire à long terme est atteinte, l'entourage n'est plus reconnu et l'expression est gravement altérée (difficultés pour exprimer les plus simples besoins). Des troubles aggravés du comportement sont décrits (agitation, agressivité, déambulation) ainsi qu'un rythme circadien complètement perturbé. En raison des dommages causés aux zones du cerveau impliquées dans le mouvement, les personnes deviennent alitées. Cette situation les rend vulnérables aux complications physiques, notamment aux caillots sanguins, aux infections cutanées et à la septicémie. Les lésions des zones du cerveau qui contrôlent la déglutition rendent difficiles l'alimentation et la boisson, pouvant conduire à des fausses déglutitions et donc des bronchopneumonies, ce qui constitue une cause de décès chez de nombreuses personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.

2) SDCF

Le tableau clinique du SDCF se caractérise également par des altérations comportementales. Landsberg est un des premiers auteurs à utiliser l'acronyme « DISHA », qui résume l'ensemble des principaux signes observables lors d'atteinte :

- « Disorientation » : désorientation spatiale (présent chez 18,7% des chats atteints de SDCF).
- « alterations in Interactions » : comportement agressif ou irritable avec le propriétaire ou les autres animaux.
- « Sleep-wake cycle » : augmentation du nombre de réveils spontanés lors de phases de sommeil, vocalisations nocturnes (chez 30,1% des chats atteints).
- « House soiling » : malpropreté et/ou marquage (chez 26,3% des chats atteints).
- « Activity » : errance, répétition d'action, baisse d'activité ...

D'autres signes sont également rapportés par les propriétaires dans différentes études : vocalisation excessive (chez 40% des chats atteints), réponses aux stimuli modifiées, anxiété augmentée (chez 17,5% des chats atteints), déficits mémoriels et d'apprentissage, altération de l'appétit, baisse de l'hygiène corporelle, ... (Landsberg, Denenberg, Araujo 2010; MacQuiddy et al. 2022). Ceci a conduit les auteurs à repenser l'acronyme, pour préférer l'usage de VISHDAAL chez le chat : « Vocalisation », « alterations in Interactions », « changes in the Sleep-wake cycle », « House-soiling », « Disorientation », « alterations in Activity ».

levels », « Anxiety », et « Learning and memory deficits » (Sordo, Gunn-Moore 2021; Černá et al. 2020).

Une étude de marché, menée par Hill's® chez le chien, a révélé que 75 % des propriétaires de chiens de plus de 7 ans remarquait un ou plusieurs signes de SCD, mais seulement 12 % d'entre eux le signalait à leur vétérinaire ; ce qui peut être corrélé aux propriétaires de chats.

Lors des consultations, les propriétaires de chat de compagnie peuvent rapporter des changements comportementaux subtiles à marqués, qui peuvent ainsi être des signes de déclin cognitif. D'après une étude du Veterinary Information Network (VIN) réalisée sur 100 chats âgés de 12 à 22 ans, la plupart des chats âgés présentent des signes de marquage ou de malpropreté (48% des chats), de vocalisations (36%), de désorientation (35%), de peur et d'agressivité (11%), de toilettage excessif (2%), d'attachement excessif au propriétaire (2%) et d'agitation (Landsberg, Nichol, Araujo 2012). Cependant, rares sont les propriétaires rapportant ces anomalies. Les membres de la famille ont donc besoin d'aide pour identifier et signaler à leur vétérinaire toute modification du comportement normal. De même, les cliniciens doivent être proactifs et se renseigner sur d'éventuels signes comportementaux. Une étude, réalisée sur des chats présentés chez leur vétérinaire traitant pour leur bilan annuel, a estimé que 28% des chats de 11 à 15 ans et 50% des chats de plus de 15 ans étaient potentiellement atteints de SDCF (Landsberg, Denenberg, Araujo 2010).

En laboratoire, il existe des protocoles pour évaluer les capacités cognitives telles que l'apprentissage, la mémoire, les capacités psychomotrices et l'attention chez les chats. En utilisant l'épreuve de mémoire de non-appariement à la position différé (DNMP), un test d'évaluation de la mémoire visuospatiale à court-terme, les chats âgés peuvent être séparés en 3 groupes - non altérés, altérés et sévèrement altérés – en analogie aux différents stades de l'évolution de la MA (Adams et al. 2000).

Le test se déroule en deux phases (Figure 18). Lors de la première phase, le chat doit déplacer un objet contenant de la nourriture sur un trou pour faire tomber la nourriture et y avoir accès. Lors de la seconde phase, réalisée après un certain temps d'attente, le même objet est placé à la même position mais sans nourriture alors qu'un deuxième objet similaire est placé à une autre position avec de la nourriture. Le chat reçoit la nourriture s'il déplace le nouvel objet.

Les chats âgés présentant une altération du DNMP présentent également une altération des cycles de sommeil et d'éveil, une augmentation des stéréotypies et une diminution des contacts sociaux avec les humains, ce qui suggère un lien entre troubles cognitifs et changements comportementaux liés à la MA. Il est important de noter que les déficits du

DNMP peuvent être détectés assez précocement ans chez certains chats, ce qui correspond aux déficits précoces de mémoire lors de MA. Le dépôt d'amyloïde dans le cerveau est signalé comme étant plus précoce que pour la MA. Cela suggère que les troubles de la mémoire sont une conséquence précoce du vieillissement félin, qui peuvent précéder à la fois les changements comportementaux et le dépôt d'amyloïde. Lorsque des chats sont récompensés de façon répétitive pour s'être approchés d'un ou deux objets bien différents (apprentissage simple de la discrimination d'objets), aucun effet de l'âge sur l'apprentissage n'est mis en évidence. Cependant, si les contingences de récompense sont inversées après l'apprentissage d'un problème de discrimination simple d'objets, de telle sorte que le chat doit apprendre à répondre à l'objet qui auparavant n'était pas récompensé dans la tâche d'apprentissage initiale (apprentissage par inversion), les chats âgés (7,7 - 9 ans) ont besoin de beaucoup plus d'essais que les chat jeunes (2 – 3,8 ans) pour apprendre à répondre à l'objet nouvellement récompensé. Cette déficience est analogue à la diminution de la fonction exécutive observée dans le vieillissement humain, la MA et d'autres espèces. Ceci qui suggère que les déficits cognitifs précèdent les signes cliniques (Landsberg, Nichol, Araujo 2012; Landsberg, Denenberg, Araujo 2010).

Des études antérieures ont identifié des déficits de conditionnement du clignement des yeux chez les chats âgés et a révélé des effets de l'âge sur la mémoire de travail, mais pas sur l'apprentissage spatial. De même, alors que les chats âgés présentent des modifications cérébrales neuropathologiques similaires à celles rapportées chez les humains et chiens âgés, l'effet des modifications neuropathologiques sur la cognition n'a pas été en profondeur chez le chat. Mais globalement, les chats présentent un déclin cognitif dépendant de l'âge et spécifique à un domaine cognitif, cohérent avec ceux rapportés chez l'homme âgé.

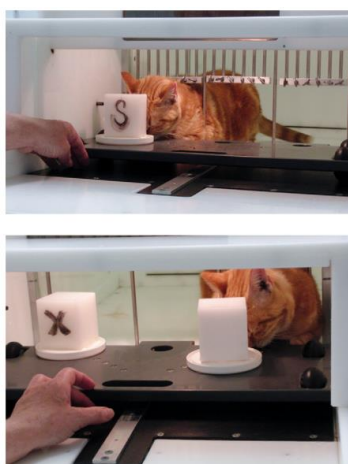


Figure 18 : Les deux phases du test DNMP (Landsberg, Nichol, Araujo 2012)

Les chiens et les chats présentent des changements neuropathologiques et cognitifs qui partagent de nombreux attributs du vieillissement humain et de la progression de la MA. Cependant, la progression de la MA à un stade avancé est associée à une déficience dans la plupart, voire la totalité, des domaines cognitifs. En revanche, les chiens et les chats ne présentent pas d'altérations cognitives aussi étendues et se limitent généralement à un domaine cognitif (par exemple, la capacité à manger est conservée), ce qui suggère que la progression de la maladie chez les animaux de compagnie est davantage comparable aux stades plus précoces de la MA.

Les signes classiques du SDCF sont résumés par l'acronyme VISHDAAL, mais bien qu'une baisse de l'activité soit rapportée, des études en laboratoire montrent que l'augmentation de l'activité locomotrice et la diminution du temps d'immobilité sont associées à des troubles cognitifs plus importants. En outre, les signes de peur, de phobie et d'anxiété, rapportés par les propriétaires d'animaux âgés, sont analogues à l'agitation et à l'anxiété constatées chez les humains atteints de MA et pourraient également être considérées comme une composante du SDCF. Enfin, les déficits de mémoire, qui font parties des premiers signes reconnaissables de déficience cognitive chez l'homme, ont été identifiés tôt dans le vieillissement cérébral des chats. Par conséquent, les déficits d'apprentissage ou de mémoire chez les chats âgés seraient également un signe de SDCF. Cependant, ils sont difficiles à reconnaître chez le chat.

IV- Démarche diagnostique

1) MA

a. Diagnostic clinique

Tout d'abord, d'un point de vue clinique, comme le montre le Tableau 2, la différence entre un déclin cognitif lié au vieillissement physiologique et celui lié à la MA peut être subtile.

	Signes d'alertes de MA	Signes normaux de vieillissement
1. PERTES DE MÉMOIRE QUI	Oubli d'informations récemment apprises, oubli de dates ou d'événements importants, le fait de poser la même	Oublier parfois des noms ou des rendez-

PERTURBENT LA VIE QUOTIDIENNE	question ou le besoin croissant de recourir à des aides-mémoire (notes de rappel ou appareils électroniques, par exemple) ou à des membres de la famille pour des tâches que la personne avait l'habitude d'accomplir	vous, mais s'en souvenir plus tard
2.DIFFICULTÉS À PLANIFIER OU À RÉSOUDRE DES PROBLÈMES	Capacité à élaborer et à suivre un plan ou à travailler avec des chiffres altérée, difficultés à suivre une recette familière ou à tenir le compte des factures mensuelles, difficultés à se concentrer et prendre beaucoup plus de temps qu'auparavant pour faire certaines activités	Faire des erreurs occasionnelles dans la gestion des factures
3.DIFFICULTÉS À ACCOMPLIR DES TÂCHES FAMILIÈRES	Difficultés à accomplir les tâches routinières, difficultés à se rendre en voiture à un endroit familier, à organiser une liste de courses ou à se souvenir des règles d'un jeu	Besoin occasionnel d'aide pour régler le four à micro-ondes ou pour enregistrer une émission de télévision
4.CONFUSION AVEC LE TEMPS OU LE LIEU	Perte de la notion des dates, des saisons et du temps qui passe, difficultés à comprendre quelque chose qui ne se produit pas immédiatement, oubli du lieu où la personne se trouve et comment elle y est arrivée	Se tromper sur le jour de la semaine, mais s'en apercevoir plus tard
5.DIFFICULTÉS À COMPRENDRE LES IMAGES VISUELLES ET LES RELATIONS SPATIALES	Troubles de la vision, difficultés à évaluer les distances et à déterminer les couleurs ou les contrastes	Troubles de la vision liés à une cataracte
6.DIFFICULTÉS À S'EXPRIMER	Difficultés à suivre ou à participer à une conversation, arrêt au milieu d'une conversation, difficultés de vocabulaire,	Difficultés à trouver les mots appropriés

L'ORAL OU À L'ÉCRIT	difficultés à nommer un objet familier ou se tromper de nom	
7.ÉGARER DES OBJETS ET PERDRE LA CAPACITÉ DE REVENIR SUR SES PAS	Ranger des objets dans des endroits inhabituels, perdre des objets et être incapable de revenir sur ses pas pour les retrouver, accuser les autres de voler surtout au fur et à mesure de l'évolution de la maladie	Perdre des objets de temps en temps et revenir sur ses pas pour les retrouver
8.DIMINUTION OU MANQUE DE JUGEMENT	Changements dans leur jugement ou leur prise de décision, manque de discernement dans la gestion de l'argent, accorder moins d'attention à leur toilette ou à leur propreté	Prendre une mauvaise décision de temps en temps, comme négliger de changer l'huile de la voiture
9.ARRET DU TRAVAIL OU DES ACTIVITÉS SOCIALES	Arrêt de leurs passe-temps, de leurs activités sociales ou d'autres engagements, difficultés à suivre leur équipe ou leur activité préférée	Se désintéresser parfois des obligations familiales ou sociales
10.CHANGEMENTS D'HUMEUR ET DE PERSONNALITÉ	Changements d'humeur et de personnalité, la personne peut être facilement contrariées à la maison, au travail, avec des amis ou lorsqu'elle sort de sa zone de confort	Développer des façons très spécifiques de faire les choses et devenir irritable lorsque la routine est perturbée

Tableau 2 : Les 10 signes de démence de la MA et autres signes de démence, comparés aux changements physiologiquement liés à l'âge (Alzheimer's Association, 2019)

De plus, la MA est aujourd'hui la cause principale de démence (60 à 70% des cas) mais n'est pas la seule. En effet, moins de 15% des démences sont dues à des démences d'origine vasculaire, 5 % sont dues à des démences à corps de Lewy et à des démences fronto-temporales et moins de 5% sont dues à d'autres maladies comme certaines maladies endocriniennes (hypothyroïdie, hyperparathyroïdies, ...) (Eschweiler et al., 2010). Il est alors important de réaliser un diagnostic différentiel et des examens complémentaires.

Le diagnostic de certitude de la MA est histopathologique avec la mise en évidence des lésions caractéristiques de la maladie : DNF et plaques amyloïdes (Voir Partie 2).

Le diagnostic clinique sera avant tout une suspicion clinique évaluée en termes de probabilités. En effet, selon les dernières recommandations publiées en 2011 dans le *Alzheimer's & Dementia* par le National Institute on Aging-Alzheimer's Association, trois niveaux de certitudes de démence par MA sont définis (McKhann et al. 2011):

- Démence par MA probable

<p>1. Une démence par MA probable est diagnostiquée quand le patient présente les critères de démence précédemment décrits et s'il existe en plus :</p>	<p>2. Démence par MA probable avec niveau de preuve plus élevé :</p>
<p>a. Un début insidieux : les symptômes ont un début progressif sur des mois ou des années, ils ne sont pas apparus soudainement sur des heures ou des jours.</p> <p>b. Une histoire claire d'aggravation nette des symptômes cognitifs, rapportée ou observée.</p> <p>c. Et, les déficits cognitifs initiaux et les plus marqués d'après l'anamnèse et l'examen, concernent nettement un des domaines suivants :</p> <p>i. Présentation amnésique : c'est la présentation syndromique la plus habituelle dans la démence due à la MA. Les déficits doivent comporter une altération de l'apprentissage et du rappel d'informations récentes. Un déficit net dans au moins un autre des domaines cognitifs doit être présent.</p> <p>ii. Présentations non amnésiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Langage : les déficits principaux consistent en la difficulté à trouver ses mots. - Visuospatiale : les déficits principaux affectent la cognition spatiale, l'agnosie 	<p>a. Si un déclin cognitif est documenté et mis en évidence par des évaluations basées sur des tests cognitifs dans le contexte d'une évaluation neuropsychologique ou d'examen mental standardisé prouvant qu'il s'agit d'un processus pathologique actif et en évolution</p> <p>b. Si on peut mettre en évidence des mutations génétiques sur l'APP ou les présénilines 1 ou 2. Le fait d'être porteur d'un allèle de l'APOE 4 n'est pas retenu comme un élément diagnostique suffisant.</p>

<p>d'objet, la difficulté à reconnaître son entourage, la simultagnosie, l'élexie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exécutive : les déficits principaux sont des difficultés de raisonnement, de jugement et de résolution de problèmes. - Dans ces trois cas, des difficultés dans d'autres domaines cognitifs doivent être également présentes. <p>d. Le diagnostic de démence par MA probable ne doit pas être envisagé s'il existe :</p> <ul style="list-style-type: none"> i. une maladie cérébrovasculaire concomitante et substantielle, définie par un antécédent d'AVC coïncidant avec l'apparition ou l'aggravation des troubles cognitifs, ou bien présence d'infarctus (multiples ou étendus) ou d'anomalies sévères de la substance blanche ii. ou des signes cardinaux de maladie à corps de Lewy en dehors de la démence en soi, iii. ou des symptômes comportementaux de démence frontotemporale iv. ou des symptômes marqués des variantes sémantiques ou non fluente/ agrammatique d'aphasie progressive v. ou une autre maladie neurologique active concomitante, vi. ou une comorbidité non neurologique, ou des thérapeutiques qui pourraient avoir un impact cognitif significatif. 	
---	--

- Démence par MA possible

<p>1. Soit, une évolution atypique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Début brutal 	<p>2. Soit, des présentations étiologiques mixtes :</p>
---	---

<ul style="list-style-type: none"> - Histoire clinique insuffisante - Documentation insuffisante d'un déclin progressif 	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie cérébrovasculaire concomitante définie par un antécédent d'AVC coïncidant avec l'apparition ou l'aggravation des troubles cognitifs, ou bien présence d'infarctus (multiples ou étendus) ou d'anomalies sévères de la substance blanche. - Symptômes de maladie à corps de Lewy (hormis la démence en soi) - Présence d'une autre maladie neurologique ou non neurologique, ou de médications associées, pouvant avoir un effet substantiel sur la cognition
---	--

- Démence par MA probable ou possible avec mise en évidence d'un processus physiopathologique de MA : lorsque des biomarqueurs de la MA sont en corrélation avec les critères cliniques de démence.

Les deux premiers sont applicables dans la pratique clinique alors que le dernier s'applique à des fins de recherche.

Dans un souci de standardisation du diagnostic de la MA, des recommandations ont été publiées par l'International Working Group :

<p>Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est clinico-biologique. Il nécessite la présence à la fois d'un phénotype clinique spécifique de la MA (phénotype positif) et de preuves biomarqueurs de la pathologie de la maladie d'Alzheimer (amyloïde positif et tau positif).</p>
<p>Les phénotypes cliniques spécifiques communément associés à la pathologie de la maladie d'Alzheimer sont : le syndrome amnésique de type hippocampique (typique), l'atrophie corticale postérieure et l'aphasie progressive primaire.</p>
<p>Chez les personnes présentant ces phénotypes communs, la positivité des biomarqueurs amyloïdes et tau permet d'établir un diagnostic de maladie d'Alzheimer. La positivité des deux biomarqueurs amyloïde et tau est nécessaire car un phénotype amnésique avec une seule positivité de l'amyloïde n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer.</p>

Les mesures de biomarqueurs recommandées pour A β sont un faible taux d'A β 42 dans le LCS, l'augmentation du rapport A β 40/A β 42 dans le LCS ou une augmentation de la rétention en TEP amyloïde. Pour tau, il s'agit d'un taux élevé de tau phosphorylée dans le LCS ou une augmentation de la rétention en TEP tau.

La conclusion du diagnostic nécessite l'expertise du clinicien dans l'évaluation des résultats cliniques et des biomarqueurs. Si les résultats des tests cognitifs, des biomarqueurs ou des deux sont proches des seuils, il est utile de compléter le bilan par une autre investigation (par exemple, mesure répétée des biomarqueurs physiopathologiques, suivi clinique ou utilisation de biomarqueurs de la neurodégénérescence).

L'investigation du LCS est prioritaire car elle fournit des informations simultanées sur les deux types de biomarqueurs (amyloïde β et tau) et est moins coûteuse que la TEP amyloïde, la TEP tau, ou les deux. Si la ponction lombaire est contre-indiquée, la TEP constitue une alternative.

Dans la pratique clinique, les biomarqueurs plasmatiques pour la pathologie de l'amyloïde β et de la protéine tau ne sont actuellement pas recommandés. Bien que prometteurs, les biomarqueurs plasmatiques doivent faire l'objet d'une normalisation et d'une validation supplémentaires avant de pouvoir être considérés comme fiables.

En pratique clinique, l'étude des biomarqueurs physiopathologiques chez les personnes sans déficience cognitive n'est pas recommandée, compte tenu de l'état actuel des connaissances.

Si une recherche de biomarqueurs est effectuée chez une personne sans déficience cognitive, une stratification des biomarqueurs en fonction du risque est proposée selon le niveau de risque.

Les plaintes concernant la mémoire et le déclin cognitif subjectives, si elles sont isolées et non étayées par des troubles cognitifs objectifs, ne sont pas assez spécifiques pour être considérées comme faisant partie du phénotype de la maladie d'Alzheimer. Pour être considérées comme faisant partie du phénotype de la maladie d'Alzheimer, il convient de distinguer clairement les plaintes autodéclarées et les plaintes rapportées par un informateur.

Dans certains cas, les biomarqueurs peuvent être positifs, en lien avec d'autres affections. Le clinicien devra donc se fier à l'anamnèse, aux commémoratifs et à la clinique.

Il est recommandé aux médecins d'évaluer objectivement la valeur ajoutée de la recherche de biomarqueurs pour chaque patient symptomatique, en fonction de l'état clinique du patient (âge, risque de comorbidité, complexité du phénotype), du contexte de vie, la possibilité de participer à un essai de modification de la maladie, ...

Si les biomarqueurs physiopathologiques ne sont pas disponibles, les patients doivent avoir un diagnostic clinique syndromique et de gradation.

Tableau 3 : Recommandations de l'International Working Group (Dubois et al. 2021)

b. Diagnostic différentiel

Comme vu précédemment, les signes cliniques de la maladie d'Alzheimer ne sont pas pathognomoniques. Ils peuvent être présents lors d'autres neuropathies comme vu précédemment telles que les démences à corps de Lewy, les démences fronto-temporales et les démences vasculaires. Les pathologies peuvent être toutefois mixtes.

Maladie	Premier symptôme	Etat mental	Neuropsychiatrie	Neurologie	Imagerie
Maladie d'Alzheimer	Perte de mémoire	Perte mémorielle épisodique	Initialement normal	Initialement normal	Atrophie du cortex entorhinal et de l'hippocampe
Démence fronto-temporale	Apathie, manque de jugement/ de perspicacité, difficultés d'élocution/ de langage, hyperoralité	Frontal/ exécutif, langage	Apathie, désinhibition, hyperoralité, euphorie, dépression	Possibilité de paralysie verticale du regard, rigidité axiale, dystonie, pathologie du neurone moteur	Atrophie frontale, insulaire et/ou temporale, lobe pariétal postérieur épargné

Démence à corps de Lewy	Hallucinations visuelles, troubles du sommeil paradoxal, délire, syndrome de Capgras, parkinsonisme	Dessin frontal/ exécutif, épargne la mémoire, tendance au délire	Hallucinations visuelles, dépression, troubles du sommeil, délires	Parkinsonisme	Atrophie pariétale postérieure, hypertrophie de l'hippocampe
Maladie de Creutzfeldt-Jacob	Démence, humeur, anxiété, troubles du mouvement	Variable, frontal/ exécutif, cortical focal, mémoire	Dépression, anxiété	Myoclonie, rigidité, parkinsonisme	Ruban cortical et hyperintensité des ganglions de la base ou du thalamus à l'IRM de diffusion/ FLAIR
Démence vasculaire	Souvent mais pas toujours d'apparition brutale, variable, apathie, chutes, faiblesse focale	Frontal/ exécutif, ralentissement cognitif, peut épargner la mémoire	Apathie, délires, anxiété	Généralement ralentissement moteur, spasticité, peut être normal	Infarctus corticaux et/ou sous-corticaux, maladie de la substance blanche

Tableau 4 : Diagnostic différentiel de la MA (Seeley, Miller 2018)

c. Diagnostic en consultation

Selon les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) publiées en 2018, lors d'une consultation de médecine générale avec un motif compatible avec la maladie d'Alzheimer comme la plainte mnésique par exemple, il est conseillé de réaliser une consultation complète, comme indiquée par l'organigramme de la Figure 19, avec le patient ainsi qu'un accompagnant capable de donner les informations nécessaires à l'anamnèse et aux commémoratifs.

Les antécédents (familiaux, médicaux), les traitements antérieurs et actuels, et l'anamnèse sont recueillis. Un examen clinique général complet est réalisé avec une attention particulière au système cardiovasculaire pour évaluer le risque de maladie vasculaire. Un examen neurologique est également réalisé afin d'identifier les troubles cognitifs grâce à des tests cognitifs listés dans le tableau de la Figure 20.

Des examens biologiques sont réalisés afin d'éliminer certaines causes de démence. Des examens de neuro-imagerie sont ensuite réalisés dans le diagnostic de toute démence car ils permettent d'éliminer de nombreuses causes de démence présentant des lésions similaires telles que la démence à corps de Lewy pour la pathologie amyloïde et la dégénérescence lobaire fronto-temporale pour la pathologie tau. De nombreuses nouvelles techniques d'imagerie sont en cours d'étude afin de distinguer de façon plus précise les différents stades de la MA des autres démences.

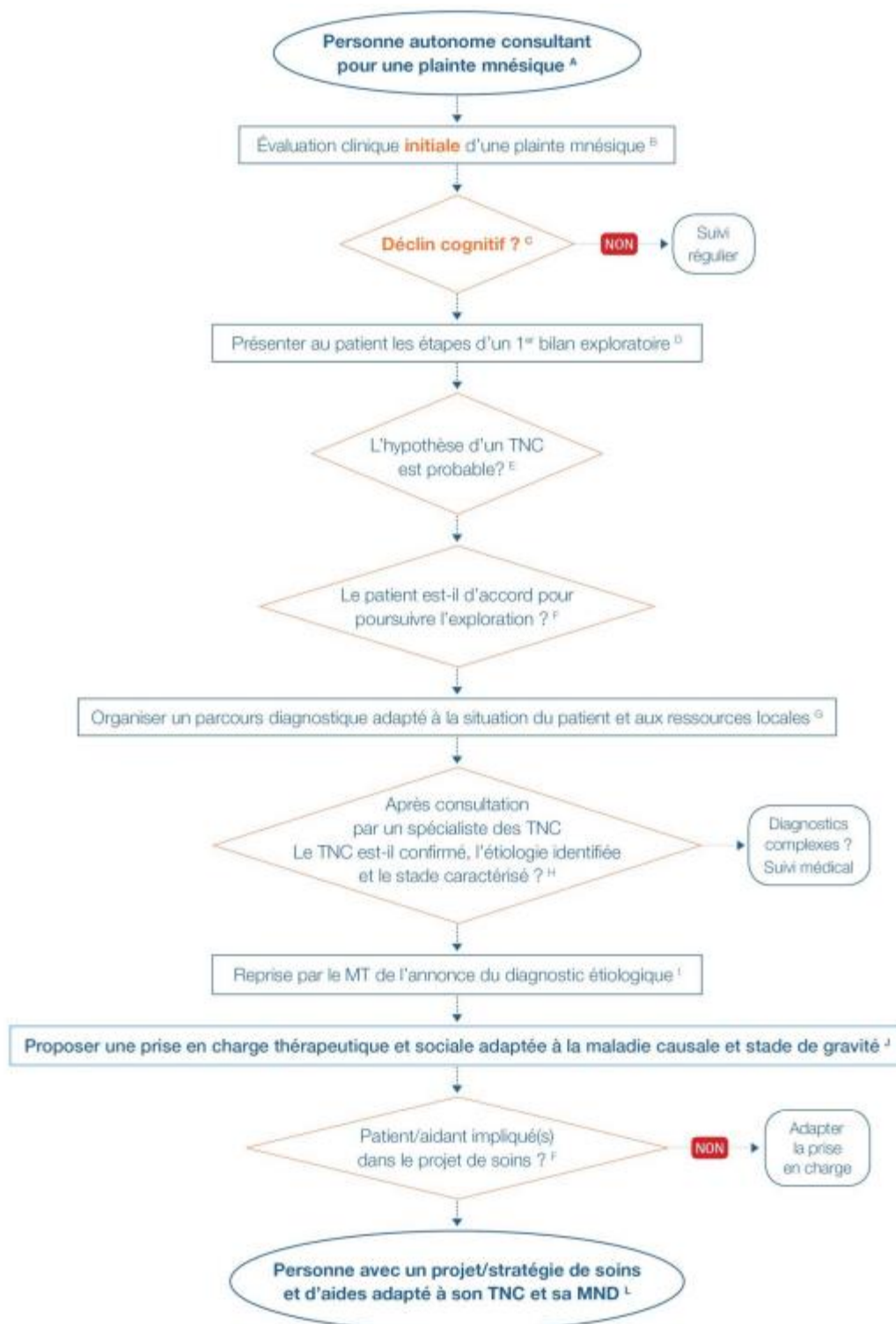


Figure 19 : Parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la MA ou à une maladie apparentée (Haute Autorité de Santé, 2018)

	En bref	Repère TNC léger	Repère TNC majeur	MG/durée (min)	CM	Suivi
MMSE ⁸ <i>Mini Mental State Examination</i>	Test global sensible à l'âge et au niveau éducatif. N'évalue pas les fonctions exécutives, faussement négatif si niveau éducatif élevé https://www.parinc.com/	Non	Oui	Non > 15	Oui	Oui
MOCA ⁹ <i>Montreal Cognition Assessment</i>	Test global : attention concentration, fonctions exécutives, mémoire épisodique, langage, praxies visuelles constructives, abstraction, calcul, orientation Faussement négatif si niveau éducatif élevé Faussement positif si niveau éducatif faible http://www.mocatest.org/	Oui	Oui	Non > 15	Oui	Oui
GP-COG ¹⁰ <i>General Practitioner Cognition</i>	Évalue plusieurs fonctions Adresse à mémoriser, date du jour ?, évocation d'événements récents, rappel de l'adresse ? Test patient (9 pts) complété par test entourage (6 pts) http://gpcog.com.au/	Oui	Oui	Oui 5	Non	?
6-CIT ¹ <i>6-Item Impairment test</i>	Évalue plusieurs fonctions. On cote les erreurs : Année ? (4 pts) ; Mois ? (3 pts) ; Adresse (5 éléments à mémoriser) ; Heure ? (3 pts) Distraction par calcul ou épeler à rebours. L'adresse ? (2 pts par erreur) Seuil > 7	Oui	Oui	Oui 5-10	Non	?
MIS ¹¹ <i>Memory Impairment Screening</i>	Évalue la mémoire uniquement. Apprentissage de 4 mots écrits « souris, flûte, violet, pyjama » avec indigage. On cote succès ou échec de l'apprentissage après 5 essais. Si succès, rappel libre et indicé après distraction : 2 pts si rappel libre, 1 pt si indicé. Noter les intrusions. Copyright © 1999 Albert Einstein College of Medicine. All rights reserved.	Oui	Oui	Oui 5	Non	Non
5 mots de Dubois ¹²	Évalue la mémoire uniquement Test en 3 étapes. Une feuille avec 5 mots Encodage 1° : « Lisez à voix haute les 5 mots et essayez de les retenir. Tout en regardant la liste demander « Nom de la boisson ? » » Contrôle de l'encodage : sans la feuille, redire les 5 mots ? Indice uniquement pour les mots oubliés. Un pt par mot retrouvé. Si < 5, les mots ne sont pas enregistrés, répéter l'encodage (3 fois max), si > 5 pts, enregistrement effectif. Distraction. Rappel libre et indicé . Noter les intrusions. Score seuil = 10 et = 8 pour les plus de 80 ans. Dubois. B. Presse Med 2002, 31 : 1696-9	Oui	Oui	Non 5	Oui	Non
Codex ⁵	2 épreuves (item) : un rappel différé de 3 mots et test de l'horloge simplifié. Si erreur sur une épreuve ; évaluation orientation spatiale. www.testcodex.org	Oui	Oui	Oui 5	Non	?

⁸ TNC trouble neurocognitif L (léger), M (majeur). Pt : point. 1 : Test américain, traduit et validé en français

⁹ Test canadien, traduit et validé en français

¹⁰ Test australien, traduit et validé en français

¹¹ Test britannique, liste de mots en français validée

¹² Test français

Figure 20 : Liste des tests cognitifs et leurs propriétés psychométriques (Haute Autorité de Santé, 2018)

En effet, la MA est une maladie d'apparition progressive dont les lésions commencent à s'installer bien avant les premiers signes cliniques. L'objectif aujourd'hui est de mettre en place des méthodes diagnostiques de la MA au stade pré-démontiel. En effet, plus le traitement serait mis en place précocement, plus il serait possible de diminuer la progression de la maladie et ainsi retarder l'apparition des signes de démence (Biagioni, Galvin 2011).

En 2007, Dubois a proposé une nouvelle approche reprise en 2011 lors de la révision des critères du National Institute of Neurological and Communicative Disorder and Stroke et de l'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (McKhann et al. 2011) avec l'utilisation de nouveaux biomarqueurs. A la suite de la révision de ces critères, il a été proposé trois stades précliniques de la MA :

1. Amyloïdose cérébrale asymptomatique,
2. Amyloïdose cérébrale asymptomatique associée à de la neurodégénérescence,
3. Amyloïdose cérébrale associée à de la neurodégénérescence et à un déficit cognitif minime.

Catégorie diagnostique	Utilisation de biomarqueur	A β (PET ou LCS)	Lésion neuronale (tau dans le LCS, FDG-PET, IRM)
MA probable			
Basée sur des critères cliniques	Non informative	Non disponible, contestée ou indéterminée	Non disponible, contestée ou indéterminée
Avec 3 niveaux d'évidence du processus physiopathologique de la MA	Intermédiaire	Non disponible ou indéterminée	Positif
	Intermédiaire	Positif	Non disponible ou indéterminée
	Elevée	Positif	Positif
MA possible (présentation clinique atypique)			
Basée sur des critères cliniques	Non informative	Non disponible, contestée ou indéterminée	Non disponible, contestée ou indéterminée
Avec mise en évidence d'un	Elevée	Positif	Positif

processus physiopathologique de la MA			
MA peu probable	Faible	Négatif	Négatif

Tableau 5 : Critères d'incorporation des biomarqueurs dans le diagnostic de la MA (McKhann et al. 2011)

ND : FDG = fluorodeoxyglucose

d. Utilisation de biomarqueurs

A la suite d'une suspicion clinique, des examens complémentaires sont réalisés afin d'affiner le diagnostic. Les biomarqueurs sont ainsi utilisés afin d'établir un diagnostic précoce, un pronostic et de mettre en place une thérapie le plus rapidement et efficacement possible.

i. Définition d'un biomarqueur idéal

L'Institut National de la Santé américain définit un marqueur biologique ou biomarqueur comme « un paramètre qui peut être mesuré objectivement et évalué quantitativement en tant qu'indicateur d'un processus biologique physiologique, d'un processus biologique pathologique, ou d'une réponse pharmacologique à une thérapie » (Biomarkers Definitions Working Group., 2001).

En règle générale, un biomarqueur est un paramètre mesurable qui est le reflet d'un état physiologique et qui est affecté en cas d'anomalie pathologique. Il s'agit d'une mesure des caractéristiques biochimiques d'une maladie qui évoluent avec la progression de la maladie et l'intervention thérapeutique.

Un biomarqueur idéal reflète les caractéristiques fondamentales d'une maladie spécifique, permettant de distinguer cette maladie d'autres ayant des caractéristiques similaires, et qui est mesurable au stade précoce et au cours de son évolution. La méthode d'analyse doit être hautement fiable, facile à réaliser, peu coûteuse, et nécessitant des échantillons biologiques simples à récolter.

Le biomarqueur idéal selon le consensus du Ronald and Nancy Reagan Research Institute de l'Alzheimer's Association et du National Institute on Aging Working Group de 1998 pour la MA :

- correspondrait à la définition de biomarqueur,

- serait validé grâce à des diagnostics de certitude par autopsie,
- aurait une sensibilité et une spécificité supérieures à 80% et une valeur prédictive positive supérieure à 90%,
- serait validé grâce à des publications dans des revues officielles et incluant des témoins non atteints de démence et d'autres patients atteints de démence autre que la MA.

ii. Biomarqueurs sanguins et du LCS

Marqueurs sanguins

L'A β 42 détectée dans le sang provient d'un large nombre de sources, dont les plaquettes, les érythrocytes, les parois vasculaires, les cellules de la peau, le foie, les reins, les muscles squelettiques, l'intestin et plusieurs glandes. En outre, le plasma sanguin contient un grand nombre de facteurs d'interaction avec le peptide A β qui peuvent affecter le dosage, tels que le composant P-amyloïde sérique, les facteurs du complément, les immunoglobulines, l' α -2 macroglobuline, les apolipoprotéines A-I, A-IV, E et J, la transthyréline et l'apoferritine. L'analyse des études existantes n'a ainsi pas montré d'intérêt de la présence de A β 42 dans le sang comme biomarqueurs de la maladie (Olsson et al. 2016). Cependant, de nombreuses études s'accordent sur l'utilité du dosage d'A β 42 et de la protéine tau dans le LCS dans le diagnostic MA.

Marqueurs du LCS

Il est admis qu'une quantité pathologiquement élevée d'oligomère A β est neurotoxique et corrélée au dysfonctionnement cognitif, provoquant une activité anormale des circuits de réseaux neuronaux. Les personnes atteintes de MA précoce, ou familiale, présentent une surproduction d'A β , tandis que celles atteintes de la MA tardive, ou sporadique, présentent un dérèglement de la clairance de l'A β dans le cerveau. Parmi les peptides A β , l'A β 42 est le plus hydrophobe par nature, s'agrégeant en oligomères A β toxiques qui s'accumulent sous forme de plaques amyloïdes dans l'encéphale. Lorsque l'A β 42 s'agrège en plaques amyloïdes, le taux d'A β 42 circulant diminue, ce qui se traduit par des taux plus faibles d'A β 42 dans le LCS des patients atteints de MA. Plusieurs études ont montré que l'accumulation d'A β se produit tôt dans la progression de la MA, et des niveaux réduits d'A β dans le LCS ont été mesurés avant l'apparition des symptômes de la MA (Braak et al. 2013). Les différences de taux d'A β 42 dans le LCS entre les cas de MA et les cas témoins sains sont

de l'ordre de 50 %. Le taux d'A β 42 dans le LCS n'est donc pas un biomarqueur fiable. La sensibilité (80 %) et spécificité (82 %) du taux d'A β 42 dans le LCS pour la MA sont inférieures à celles du taux de protéine tau dans le LCS.

La protéine tau est libérée lors de la mort cellulaire neuronale et, à ce titre, elle est considérée comme un biomarqueur général de la neurodégénérescence. Une méta-analyse a montré des taux de protéine tau totale (t-tau) dans le LCS significativement plus élevés (300%) dans les cas de MA que chez les individus sains, avec de meilleurs résultats que pour l'A β 42. La sensibilité (82 %) et la spécificité (90 %) du taux en protéine t-tau dans le LCS pour la MA sont également meilleures.

En relation avec la physiopathologie de la protéine tau, des taux plus élevés de protéine tau phosphorylée au site de la thréonine 18 (p-tau) dans le LCS ont été associés à la formation de neurofibrilles. Il existe environ 80 sites de phosphorylation sur la protéine tau, mais le biomarqueur p-tau dans le LCS le plus couramment utilisé détecte la phosphorylation au niveau du résidu thréonine 181 (p-tau-181). La phosphorylation au niveau du résidu thréonine 231 (p-tau-231) a également fait l'objet de nombreuses recherches en tant que biomarqueur potentiel de la MA. Les tests pour les deux résidus présentent des niveaux similaires de sensibilité et de spécificité pour la détection de la MA. La sensibilité (78 %) et la spécificité (83 %) restent cependant inférieures à celles de t-tau du LCS.

Le LCS est donc un indicateur sensible, mais non spécifique, des pathologies du système nerveux central (SNC). La justification scientifique de l'utilisation des biomarqueurs du LCS pour diagnostiquer la MA repose sur (1) le contact physique direct entre le LCS et le liquide cérébral interstitiel et (2) les modifications de la composition du LCS qui reflètent les changements biochimiques et pathologiques du cerveau associés à la MA.

Par ailleurs, bien que les performances diagnostiques des biomarqueurs du LCS soient généralement satisfaisantes pour distinguer les individus atteints de la MA des individus sains, et que la combinaison des biomarqueurs du LCS puisse permettre de prédire l'évolution du MCI vers la MA, les biomarqueurs du LCS, seuls ou combinés, ne permettent généralement pas de distinguer la MA des autres démences non MA avec une sensibilité élevée et spécificité. Ainsi comme vu précédemment, le groupe de travail du National Institute of Aging – Alzheimer's Association (NIA-AA) a défini la MA préclinique comme une phase prodromique comprenant trois étapes. Le dosage d'A β 42 et tau dans le LCS, en combinaison avec d'autres paramètres, permet de définir ces étapes (Khan 2016).

- **Phase I (Asymptomatic preclinical phase)**
 - (a) Amyloid deposition measured by PET imaging
 - (b) Low CSF A β ₁₋₄₂
 - (c) No traces of neurodegeneration measured by structural MRI
 - (d) No changes in CSF tau values
 - (e) No cognitive impairment

- **Phase II (Symptomatic mild cognitive impairment phase)**
 - (a) Elevated CSF tau and p-tau (ie, indication of neuronal injury)
 - (b) Low CSF A β ₁₋₄₂
 - (c) Changes in volumetric MRI (ie, indication of brain atrophy)
 - (d) Mild cognitive impairment (MCI)

- **Phase III (Symptomatic Alzheimer's disease)**
 - (a) The patients would experience memory decline that is not less than that of MCI.
 - (b) Brain atrophy by volumetric MRI
 - (c) Low CSF A β ₁₋₄₂
 - (d) Elevated CSF tau and p-tau

Figure 21 : Utilisation des biomarqueurs du LCS pour le diagnostic de la MA lors des phases prodromiques d'après le National Institute on Aging – Alzheimer's Association

L'association de biomarqueurs d'A β 42 et de tau dans le LCS permet d'atteindre une sensibilité (85%) et une spécificité (86%) supérieures (Hulstaert et al. 1999).

Les biomarqueurs du LCS sont donc intéressants dans le diagnostic des stades pré-déméntiels mais aussi des stades cliniques de la MA. Les valeurs de sensibilité et de spécificité sont améliorées lorsque ces biomarqueurs sont utilisés en combinaison. Il reste cependant important de standardiser les méthodes d'analyse pour augmenter la spécificité de ces marqueurs afin de distinguer au mieux les maladies dégénératives autres que la MA.

Par ailleurs, certains facteurs importants pour l'étiologie de la MA, notamment ceux qui interviennent dans l'hypoxie, l'ischémie et le dysfonctionnement métabolique peuvent être détectés dans les fluides périphériques tels que le sang, la salive et l'urine. L'accumulation d'A β et de protéine tau n'est pas limitée au cerveau, mais se répartit dans le corps humain et se retrouvent dans le sang, la salive, la peau et d'autres tissus périphériques.

La métabolomique est définie comme le profilage métabolique global utilisant une combinaison d'approches protéomiques, lipidomiques et/ou génomiques/transcriptomiques. Deux approches métabolomiques sont couramment utilisées pour identifier de nouveaux biomarqueurs de la MA : la lipidomique et la protéomique. Alors que les biomarqueurs métaboliques sanguins sont plus attrayants pour les tests de diagnostic de la MA car la collecte

d'échantillons est facile et que les tests sont relativement non invasifs et moins longs, les tests basés sur des biomarqueurs métaboliques ont une sensibilité et une spécificité limitées.

La lipidomique est l'analyse des lipides et des dérivés lipidiques dans les fluides biologiques, tel que le plasma sanguin et le sérum. Il existe plusieurs raisons convaincantes d'adopter une approche lipidomique pour identifier les biomarqueurs de la MA. Premièrement, la MA résulte d'anomalies dans l'encéphale, qui est l'organe le plus riche en lipides du corps humain. Deuxièmement, la protéine de transport de lipides APOE4 est un facteur de risque connu de la MA tardive. Troisièmement, dans le foie des patients atteints de la MA, le niveau d'expression de la protéine peroxysomale D-bifonctionnelle, qui catalyse la conversion de l'acide tétracosahexaénoïque en DHA (acide docosahexaénoïque), est sélectivement réduit. En conséquence, dans différents centres américains, une combinaison des 10 produits lipidomiques dans le plasma sanguin a montré une précision de 79,2%, une sensibilité de 81,8% et une spécificité de 76,9% (Khan 2016).

Concernant la protéomique, l'Aβ42 plasmatique a longtemps été proposée comme biomarqueur diagnostique potentiel de la MA, les variations quantitatives de l'Aβ42 étant un marqueur de la progression de la maladie, et c'est le biomarqueur périphérique le plus étudié pour la MA. Cependant, l'Aβ42 détectée dans le sang provient d'un large nombre de sources, dont les plaquettes, les érythrocytes, les parois vasculaires, les cellules de la peau, le foie, les reins, les muscles squelettiques, l'intestin et plusieurs glandes. En outre, le plasma sanguin contient un grand nombre de facteurs d'interaction avec le peptide Aβ qui peuvent affecter le dosage, tels que le composant P-amyloïde sérique, les facteurs du complément, les immunoglobulines, l'α-2 macroglobuline, les apolipoprotéines A-I, A-IV, E et J, la transthyrétine et l'apoferritine. L'analyse des études existantes n'a ainsi pas montré d'intérêt de la présence de Aβ42 dans le sang comme biomarqueurs de la maladie (Olsson et al. 2016). Cependant, de nombreuses études s'accordent sur l'utilité du dosage d'Aβ42 et de la protéine tau dans le LCS dans le diagnostic MA.

Des études sur le taux en Aβ42 et protéine tau dans la salive et en Neuronal Thread Protein (NTP) dans les urines pour les formes précoces ont été menées mais ne donnent pas de résultat encourageant.

iii. Biomarqueurs génétiques

Chez l'Homme, deux types de MA ont été identifiés : la MA précoce (EOAD), la plus rare, de cause génétique identifiée avec un gène à transmission autosomale dominante ; et la MA tardive (LOAD), la plus courante, sporadique et hétérogène.

Comme vu précédemment, l'EOAD est causée par la mutation des gènes spécifiques localisés sur le chromosome 21, incluant l'APP, la PSEN1 et la PSEN2. Ces mutations sont à l'origine d'un clivage anormal de β - et γ -sécrétase de l'APP, conduisant à une surproduction de A β toxique. Différentes techniques ont été mises au point pour identifier ces gènes : le clonage positionnel, le gène candidat, l'étude d'association pangénomique ou Genome-Wide Association Study (GWAS) (Khan 2016). Les gènes associés à l'EOAD sont hérités de façon Mendélienne avec peu d'influence environnementale ou épigénétique.

Concernant la LOAD, l'hypothèse de la cascade amyloïde est l'explication la plus largement acceptée de la pathologie. Conformément à cette hypothèse, il a été établi que la LOAD est causée par une élimination défectueuse de l'A β toxique, ce qui entraîne une perte synaptique et une neurodégénérescence. Il s'ensuit que les gènes et les voies de signalisation impliquées dans la clairance de l'A β sont des cibles prometteuses pour les tests de diagnostic et les interventions thérapeutiques mais sont encore en étude, car la fiabilité diagnostique est à ce jour trop faible pour être utilisés cliniquement. Les gènes principalement étudiés sont l'APOE, comme vu précédemment, le Binding Integrator 1 (BIN1), la clusterine (CLU), la famille des ATP-binding cassettes (ABC), le récepteur cellulaire de surface du complément (CR1), la protéine d'assemblage de la catherine se liant au phosphatidylinositol (PICALM), l'antigène CD33, le cluster de la sous-famille A des 4-domaines liés aux membranes (MS4A), le récepteur 1 de type A de l'éphrine (EPHA1), la protéine associée à CD2 (CD2AP), le récepteur lié à la sortiline (SORL1) et la translocase de la membrane externe des mitochondries (TOMM40).

iv. Biomarqueurs issus de l'imagerie

Avec l'avancée de l'imagerie dans le domaine médical des dernières décennies, les biomarqueurs issus de la neuroimagerie sont les plus étudiés pour la MA. On distingue la neuroimagerie structurelle (IRM ou sIRM, CT), fonctionnelle (TEP, fIRM, SPECT, ASL IRM) et moléculaire (nuclear MRS), comme nous allons le détailler ci-dessous. Plusieurs anomalies neuropathologiques caractéristiques de la MA peuvent ainsi être détectées par les méthodes modernes de neuro-imagerie, notamment l'atrophie de certaines régions de l'encéphale ou de son ensemble, l'accumulation d'A β dans le cerveau, le dépôt de protéines tau

hyperphosphorylées, les lésions neuronales, les anomalies du débit sanguin cérébral, la réduction des niveaux de métabolites cérébraux (indiquant une activité réduite du cerveau), l'activité neuronale anormale et l'inflammation régionale du cerveau. Récemment, la neuro-imagerie s'est avérée utile pour détecter une connectivité anormale des réseaux neuronaux à l'origine du dysfonctionnement neurologique dans un certain nombre de troubles.

Si des études ont été réalisées sur le diagnostic de la MA par tomodensitométrie, la technique d'imagerie la plus fiable est l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

Utilisation de l'IRM

Pour rappel, l'IRM, ou Imagerie par Résonance Magnétique, est une méthode d'imagerie médicale exploitant le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN), qui se base sur l'aptitude de résonance de certains atomes, notamment l'hydrogène. En effet, un noyau atomique est composé d'un nombre fini de protons et de neutrons, aussi appelés nucléons. Ces derniers sont animés d'un mouvement individuel de rotation autour d'un axe passant par leur centre. Une charge en rotation induit un champ magnétique appelé moment magnétique, que l'on représente par un vecteur ($\vec{\mu}$). La valeur de ce moment magnétique est proportionnelle à une grandeur caractéristique de la particule en rotation dénommée moment cinétique de spin ou plus simplement spin, également représenté par un vecteur (\vec{S}). La résonance magnétique nucléaire repose sur ce magnétisme d'origine nucléaire, que l'on mesure et transcrit pour obtenir des images médicalement exploitables.

Seuls les atomes avec un nombre impair de nucléons possèdent un moment magnétique global non nul dit intrinsèque ou élémentaire, ce qui est le cas de l'atome d'hydrogène ($Z=1$). L'atome d'hydrogène est le principal atome utilisé pour la résonance magnétique nucléaire à visée médicale. Cet atome représente deux tiers de l'ensemble des atomes de l'organisme. Il est ainsi dit que l'IRM est une technique de visualisation de « l'eau » dans l'organisme. Soumis à un champ magnétique statique \vec{B}_0 puissant et aussi stable que possible, les protons s'alignent selon l'axe du vecteur d'aimantation de ce champ. Un deuxième champ magnétique, dynamique, est ensuite employé. Il s'agit d'une onde radiofréquence (RF), ou champ magnétique \vec{B}_1 , qui va faire basculer le vecteur d'aimantation tissulaire dans un autre plan hors de sa position d'équilibre, afin de permettre sa mesure. Dans le cadre de l'imagerie par résonance magnétique, l'onde radiofréquence est appliquée brièvement (quelques millisecondes) et avec une intensité permettant la bascule du vecteur d'aimantation tissulaire

de 90°. On parle alors d'impulsion de radiofréquence ou d'excitation. Dès la fin de l'excitation, le vecteur d'aimantation macroscopique tissulaire retrouve sa position d'équilibre, avec une diminution rapide de sa composante transversale T2 (selon une exponentielle décroissante) et une repousse progressive de sa composante longitudinale T1 (selon une exponentielle croissante) : ce sont les phénomènes de relaxation.

Ainsi, l'IRM présente un contraste tissulaire élevé et ne nécessite pas de rayonnement ionisant, ce qui en fait un examen complémentaire idéal. Le lobe temporal médian, composé de l'hippocampe, du cortex entorhinal, du cortex périrhinal et du cortex parahippocampique, est la première région atteinte par les lésions de la MA. L'IRM permet ainsi d'étudier particulièrement cette région : l'atrophie du lobe temporal médian et de ses différentes sous-régions est aujourd'hui un biomarqueur validé de la MA (Frisoni et al. 2010).

- Données sur le lobe temporal médian (LTM)

L'atrophie du lobe temporal médian détectée par IRM est corrélée aux dépôts de protéine tau et de peptides A β ainsi qu'aux déficits neuropsychologiques. C'est un marqueur qui a été validé comme biomarqueur de la MA à ses différents stades.

En effet, comme vu précédemment, la progression spatiale stéréotypée des DNFs, impliquant d'abord la région transentorhinale puis la région limbique puis le néocortex, est similaire à la progression spatiale de l'atrophie cérébrale, supposant une relation directe entre la tauopathie et l'atrophie (de Flores et al. 2020). Par ailleurs, l'atrophie du lobe temporal est inversement corrélée aux performances cognitives et joue un rôle pronostic d'un déclin cognitif futur et d'un passage du stade MCI à MA (Hua et al. 2008).

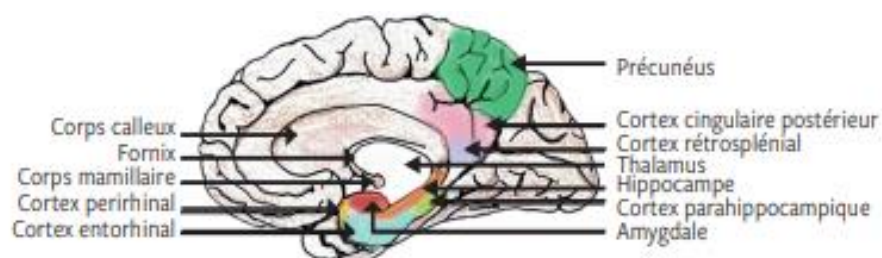


Figure 22 : Anatomie du lobe temporal médian (Elsiddig et al. 2018)

- Données sur l'hippocampe

L'hippocampe est la sous-région du LTM la plus atteinte au stade de MCI. Ce dernier est plus vulnérable aux effets délétères de l'âge dû à sa forte plasticité, et cette vulnérabilité le rend plus susceptible aux modifications pathologiques causées par la MA (Chauveau et al. 2021). Son atrophie en fait donc le biomarqueur le plus étudié et validé dans la détection et l'évaluation de la progression de la MA. Afin de standardiser les procédures d'estimation de l'atrophie de l'hippocampe, l'European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) et l'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) en coordination avec l'Alzheimer's Association ont développé et validé un protocole universel de segmentation manuel de l'hippocampe par IRM, l'Harmonization Protocol (HarP) (www.hippocampal-protocol.net). Par la suite, des techniques automatisées standards ont été développées et représentent une alternative pratique à la méthode manuelle. Plusieurs études IRM ont ainsi montré que le volume de l'hippocampe chez les individus atteints de MA au stade clinique est 15 à 40% plus petit que chez les individus sains. Le volume est diminué de 15 à 30% chez les individus au stade Mild Dementia et de 10 à 15% chez les individus au stade MCI (Pini et al. 2016). De plus, la diminution annuelle de volume est estimée à $1,9 \pm 0,9\%$ chez les individus atteints de la MA et de $1,3 \pm 0,9\%$ chez les patients au stade de MCI (Henneman et al. 2009). La volumétrie de l'hippocampe serait ainsi un outil utile de prédiction du passage du stade de MCI aux stades démentiels de la MA.

Il est intéressant de noter que l'hippocampe est composé de différentes sous-régions (principalement le subiculum, la corne d'Ammon composée des aires CA1 à CA3, et le gyrus denté) ayant différentes fonctions. L'atrophie débute au niveau de l'aire CA1 puis se propage au subiculum, puis aux aires CA2 puis CA3 et enfin au gyrus denté (Pini et al. 2016). Les remaniements au niveau de la zone CA1 sont présents avant l'apparition des premiers signes cliniques et peuvent être détectés 3 ans environ avant le diagnostic de MCI et 6 ans avant le diagnostic de MA. Environ 3 ans plus tard, l'atrophie s'étend aux zones CA2 et CA3.

Cependant, l'atrophie de l'hippocampe est une méthode manquant de spécificité pour la MA, et à la fois de sensibilité et de spécificité pour le MCI, car c'est un phénomène que l'on retrouve également dans d'autres types de démence.

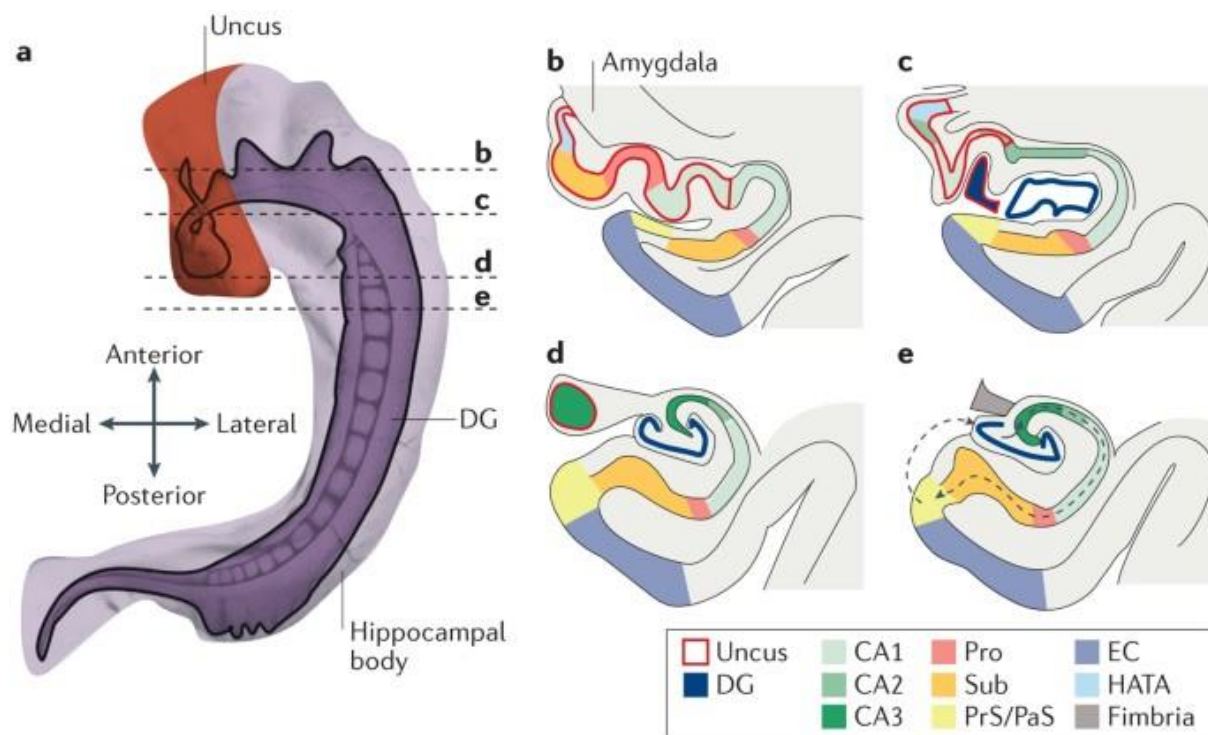


Figure 23 : Anatomie de l'hippocampe. (a) Coupe transversale, (b-e) Coupes frontales (Zeidman, Maguire 2016)

ND : DG = gyrus denté, CA 1-3 = corne d'Ammon 1-3, Pro = , Sub = subiculum, PrS/PaS = pré-subiculum/para-subiculum , EC = cortex entorhinal, HATA = hippocampal amygdala transition area

- Données sur le cortex entorhinal

Le cortex entorhinal est localisé bilatéralement dans le LTM et connecte le néocortex et l'hippocampe entre eux, et joue un rôle dans la cognition, la mémoire et le langage. Des dépôts de protéine tau se font dans le cortex entorhinal très tôt dans le développement de la MA et seraient à l'origine d'une déconnexion entre le néocortex et l'hippocampe. Le flux d'information entre ces deux structures étant réduit, le « système mémoriel temporal médial » est perturbé, causant un déficit de la mémoire épisodique (Pini et al. 2016).

Grâce à plusieurs protocoles de segmentation manuelle du cortex entorhinal, une atrophie plus importante a été mise en évidence chez les individus atteints de MA par rapport aux individus sains (Teipel et al. 2006). De même que pour l'hippocampe, la segmentation du cortex entorhinal manuelle est chronophage et opérateur-dépendante. De plus, une autre limite réside dans le fait que l'anatomie de cette structure est variable entre individus et que ses images IRM présentent de nombreux artefacts. Les différentes méthodes de segmentation automatique, comme la volumétrie basée sur le voxel ou FreeSurfer, ne sont pas encore totalement fiables.

L'expression de l'allèle APOE $\epsilon 4$ a été identifiée comme étant à l'origine d'une atrophie du cortex entorhinal plus importante en cas de MA ou MCI, alors qu'aucune différence n'a été observée chez les sujets sains (Pini et al. 2016).

- Données sur les structures sous-corticales

L'atrophie de l'amygdale est importante et associée à une perte neuronale substantielle (Scott et al. 1992). D'un point de vue clinique, l'amygdale joue un rôle clé dans les processus mémoriels et émotionnels. Dans les stades de Mild Dementia à Moderate Dementia de la MA, une diminution du volume de l'amygdale de 15 à 37% est rapportée. Cependant, la relation entre l'atrophie de cette structure et la sévérité de la maladie est toujours débattue. De plus, la sensibilité et la spécificité de cette mesure pour la différenciation des individus atteints de MA et les individus sains par segmentation IRM sont plutôt faibles, respectivement de 77% et 79%, car les limites de cette structure sont difficiles à définir (Pini et al. 2016).

Chez les patients atteints de MA, le volume du thalamus est réduit bilatéralement d'environ 12% (Yi et al. 2016). Cette atrophie est notable dès les premiers stades et progresse avec l'évolution de la maladie. De plus, les porteurs de l'allèle APOE $\epsilon 4$ atteints de MA montrent une atrophie thalamique supérieure par rapport aux non porteurs (Susanto et al. 2015). Le noyau antéro-dorsal du thalamus est la première structure touchée par la dégénération liée à la MA, montrant une perte axonale, dendritique et synaptique d'au moins 80% (Xuereb et al. 1991).

Les principaux noyaux de la base sont le noyau caudé, le putamen, le globus pallidus et le noyau accumbens.

Les protéines tau et peptides A β s'accumulent dans le noyau caudé, structure impliquée dans les processus cognitifs et l'intégration d'information. Son volume diminue avec l'âge, mais ce phénomène est amplifié lors de MCI (réduction de 3% à gauche, 4% à droite) ou de MA (5% à gauche, 8% à droite). Certains considèrent le volume du noyau caudé comme un facteur prédictif de la progression de la maladie mais ceci est encore très largement débattu (Pini et al. 2016).

Le volume du putamen est significativement réduit d'environ 11% chez les individus atteints de MA et cette atrophie semble corrélée à une diminution des performances cognitives (Roh et al. 2011). L'atrophie est bilatérale.

Concernant le noyau accumbens, il est intéressant de noter qu'une diminution de son volume est associée à un risque accru de progression de MCI vers la MA, ainsi le volume du noyau accumbens est un facteur de prédiction du passage du stade MCI à la MA (Yi et al. 2016).

Le globus pallidus ne semble pas changer de volume ni être modifier morphologiquement (Roh et al. 2011).

Le cerveau antérieur basal est un ensemble de noyaux cholinergiques constitué du septum médial (Ch1), la bande de Broca verticale et horizontale (Ch2 et Ch3), et le noyau basal de Meynert (Ch4). Ces noyaux sont essentiels pour de nombreux processus cognitifs, incluant la mémoire et l'attention, et son implication dans la MA a conduit à la première hypothèse sur la physiopathologie de la maladie, « l'hypothèse cholinergique » il y a près de 30 ans, remplacée par la suite par « l'hypothèse de la cascade amyloïde ». Les études IRM sur patients vivants ont montré des résultats incohérents concernant son atrophie dus à la difficulté de visualiser cette structure par cette méthode.

- Données sur la substance blanche (SB)

La SB apparait hyperintense en T2 ou en fluid attenuated inversion recovery (FLAIR). Les lésions de la SB sont fréquentes chez les individus âgés et chez les individus atteint de MA. Leur prévalence diffère selon les études, de 5% à 90% selon la méthode utilisée (Pini et al. 2016). Les lésions de la SB se produisent dans un contexte favorisant, tel que les micro-infarcti ou les lacunes. Trois catégories de lésions de la SB sont reconnues : ponctuée, périventriculaire, et confluyente (Fazekas et al. 1993).

Les lésions confluentes sont supérieures à 5 mm et irrégulières. Les lésions ponctuées sont inférieures à 5 mm, rondes et régulières. Les calots et halos périventriculaires, de moins de 10 mm d'épaisseur, sont situés dans la SB périventriculaire adjacente à la couche épendymaire. Les effets cliniques de ces lésions sont encore débattus.

- Données sur l'épaisseur corticale

Une autre méthode consiste à déterminer l'épaisseur corticale de l'ensemble du l'encéphale. L'atrophie corticale est corrélée à l'atteinte cognitive aux différents stades de la maladie et multiplierait par 3,4 le risque de développer une démence. Par ailleurs, l'atrophie est identifiable chez les patients asymptomatiques presque 10 ans avant l'apparition des symptômes. Ainsi, la mesure de l'épaisseur corticale est un possible biomarqueur de

neurodégénérescence précoce (Dickerson et al. 2009). La précision diagnostique varie selon la zone corticale étudiée.

- Associations de biomarqueurs

Comme vu précédemment, l'hippocampe, le cortex entorhinal et l'encéphale entier subissent une atrophie corrélée à l'intensité des signes cliniques et à l'évolution de la maladie : plus l'atrophie est importante, plus les signes progressent rapidement. L'utilisation combinée de plusieurs biomarqueurs volumétriques ou morphométriques, associée aux données cliniques (performances cognitives, âge), permettent d'améliorer le diagnostic et est recommandée par plusieurs études (Sajjadi et al. 2013).

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

Les patients atteints de MA présentent toutefois une hétérogénéité en termes d'atrophie cérébrale. En effet, ces patients peuvent être classés cliniquement en 3 groupes : les patients présentant une atrophie pariéto-prédominante, médio-temporo-prédominante et diffuse.

L'atrophie pariéto-prédominante est associée à la présentation clinique la plus sévère touchant la plupart des fonctions cognitives. Enfin, l'atrophie médio-temporo-prédominante montre une atteinte du langage et des fonctions exécutives supérieure à celle de l'atrophie diffuse (Park et al. 2017).

Pour conclure, un des biomarqueurs les plus intéressants à ce jour est la volumétrie de l'hippocampe avec une prédiction d'environ 80% pour la conversion des stades MCI en stades démentiels de la MA. L'atrophie du lobe temporal médian, dont principalement le cortex entorhinal, est également un biomarqueur intéressant car il a un rôle prédictif du déclin cognitif. D'autres biomarqueurs structuraux sont également intéressants comme le volume des différentes structures sous-corticales et les lésions de la substance blanche mais sont davantage controversés et plus compliqués à mettre en œuvre.

Cependant, étant donné le temps nécessaire à l'analyse manuelle, de nouvelles méthodes semi-automatisées ainsi que des programmes automatisés avec algorithme d'apprentissage ont été mises au point. Ces algorithmes d'apprentissage utilisent une base de données définie et permettent de prédire la conversion de MCI en MA 1 à 3 ans plus tôt.

Utilisation d'autres méthodes IRM

Grâce à l'IRM de nombreuses techniques se sont développées et permettent aujourd'hui d'améliorer le diagnostic de certaines maladies en termes de précision, précocité, fiabilité, ...

L'IRM de diffusion est ainsi une modalité fonctionnelle de l'IRM qui permet de caractériser les mouvements microscopiques des molécules d'eau au sein d'un tissu. Lorsqu'un axone est lésé, la diffusion des molécules d'eau perd son caractère anisotrope et devient isotrope. L'IRM de diffusion permet donc d'évaluer l'intégrité de la SB, la connectivité cérébrale, l'orientation des fibres de substance blanche dans l'encéphale, ...

En effet, la connectivité structurelle évaluée par diffusion tensor imaging (DTI) semble prometteuse pour détecter les changements microstructurels de la SB dans la MA, le MCI et le vieillissement normal. Dans l'ensemble, le schéma des modifications des tractus de la SB observé chez les patients atteints de la MA est différent de celui observé dans le vieillissement normal, et la technique est sensible aux modifications pathologiques dans les stades précliniques (MCI). Bien que la validité de la DTI pour une utilisation en milieu clinique soit moins reconnue que celle de l'IRM structurelle, la DTI montre un certain potentiel dans le diagnostic différentiel des pathologies neurodégénératives. Néanmoins, ses performances semblent meilleures en conjonction avec des marqueurs IRM (Sajjadi et al. 2013).

Par ailleurs, plusieurs biomarqueurs peuvent être utilisés grâce à l'imagerie de diffusion : le coefficient de diffusion apparent (ADC pour Apparent Diffusion Coefficient), la fraction d'anisotropie (FA pour Fractional Anisotropy), la diffusivité axiale (AD pour Axial Diffusivity), la diffusivité radiale (RD pour Radial Diffusivity) et la diffusivité moyenne (MD pour Mean Diffusivity). De même, leur interprétation est toutefois sensible et ces différents biomarqueurs ne doivent pas être utilisés seuls.

La MA est principalement caractérisée par une altération des fibres ayant des efférences intracorticales du lobe temporal, puis pariétal, puis occipital et enfin. Ceci est également valable pour les patients atteints de MCI mais de façon moins sévère et principalement localisé aux lobes temporal et pariétal.

L'IRM fonctionnelle (fIRM) est une technique d'imagerie qui permet de mesurer l'activité du cerveau au repos et pendant la réalisation de tâches cognitives. Au cours de la

MA, la connectivité synaptique est altérée entraînant des changements structuraux liés à la perte neuronale.

Grâce à cette technique, de nombreuses études ont montré une altération de l'activation et de la désactivation de certaines régions de l'encéphale lors de la réalisation de tâches cognitives (mémorisation, ...). Ce phénomène a été prouvé pour le LTM dont l'hippocampe, la région cingulaire, le lobe frontal et le lobe pariétal pour la MA mais est encore débattu pour la MCI.

Cependant, les patients atteints de MA à un stade avancé peuvent présenter des troubles du comportement modifiant la réponse aux tests cognitifs : il est ainsi difficile d'interpréter les résultats de l'fIRM associés à ces tests. Certaines études se sont donc intéressées à l'fIRM de cerveaux au repos, ce dernier possédant une activité spontanée qui est modifiée chez les individus atteints de MCI et de MA. Une diminution de l'activité a été montrée pour le LTM dont l'hippocampe, le précuneus, la région parahippocampique, le noyau lentiforme et la région cingulaire pour la MA ainsi que pour la MCI. A l'inverse, une augmentation de l'activité a été mise en évidence pour le lobe temporal latéral et le lobe frontal pour la MA et la MCI. L'fIRM pourrait être un biomarqueur intéressant mais reste peu étudié pour le diagnostic différentiel de la MA et ne permet pas encore de distinguer individus sains d'individus atteints de MA ou MCI de façon fiable.

Enfin, la résonance magnétique par spectroscopie (RMS) est une technique de neuroimagerie offrant une bonne fiabilité et reproductibilité. Cette technique se base sur des pics de résonance magnétique nucléaire représentant différents métabolites cérébraux, rapportant le déplacement chimique dans les noyaux de l'hydrogène, du carbone et du phosphore. De nombreux métabolites peuvent être mesurés par RMS et deux catégories majeures de métabolites sont considérées comme des biomarqueurs potentiels de la MA : les métabolites énergétiques (choline, créatine, N-acétylaspartate et myoinositol) et les métabolites lipidiques (phosphoéthanolamine et phosphocholine) (Khan 2016). Le ratio N-acétylaspartate/Créatine est plus faible chez les individus atteints de MA que chez les individus sains, alors que le ratio Myoinositol/Créatine est plus élevé (Kantarci et al. 2004). Cette étude montre ainsi que la RMS permet de distinguer les individus atteints de MA des individus sains avec une bonne sensibilité et spécificité, mais reste toutefois moins sensible que l'IRM structurelle.

D'autres techniques, telles que l'arterial spin labeling (ASL) ou la fMRI task-free, existent mais restent encore peu étudiées dans le cadre du diagnostic de la MA.

Utilisation de la tomographie

- Tomodensitométrie

La tomodensitométrie, ou scanner dans le langage courant, n'est pas une technique standard de diagnostic de la MA. En effet, cette technique permet uniquement la mise en évidence d'atrophie cérébrale diffuse associée à un élargissement des sulci corticaux et des ventricules. Cependant, ces modifications sont tardives et ne représentent donc pas un intérêt dans le diagnostic précoce de la MA (Varghese et al. 2013).

- Tomographie à émission de positron

La tomographie à émission de positron (TEP) offre des informations concernant l'état physiopathologique et biochimique de l'encéphale. La TEP utilise des traceurs radiomarqués injectés au patient qui se lient aux protéines ciblées ou sont pris en charge par les tissus ciblés. Le traceur se fixant à la molécule cible, la désintégration de l'atome radioactif libère un positron qui se fixe à un électron et libère deux photons. L'arrivée des deux photons au niveau des capteurs permet de localiser leur origine et le schéma d'émission est reconstruit en tant qu'image tomographique du niveau de protéine ou de l'activité métabolique de l'encéphale grâce à un algorithme de reconstruction. Un radiotracer idéal possède une forte affinité de liaison, sélectivité et perméabilité, une clairance rapide, une lipophilie modérée et un métabolisme faible. La TEP offre ainsi un moyen d'étudier l'interaction entre A β et tau ainsi que leur influence sur la neurodégénération et l'état métabolique de l'encéphale des patients atteints de MA.

La TEP de l'encéphale pour détecter les agrégats d'A β est prometteuse dans le cadre du diagnostic ante-mortem de la MA. La détection d'A β est plus spécifique que la détection de tau et apparaît plus tôt dans la progression de la MA. De nombreux radiotraceurs ont été étudiés comme potentiels biomarqueurs possédants chacun différents avantages et inconvénients. La FDA et l'EMA ont approuvés plusieurs agents de liaison à l'amyloïde marqués au ^{18}F en tant que radiotraceurs de TEP pour la détection d'A β (florbétapir, flutémétamol, florbétaben) (Khan 2016). Cependant, cette méthode reste chère et nécessite l'injection de radiotraceurs.

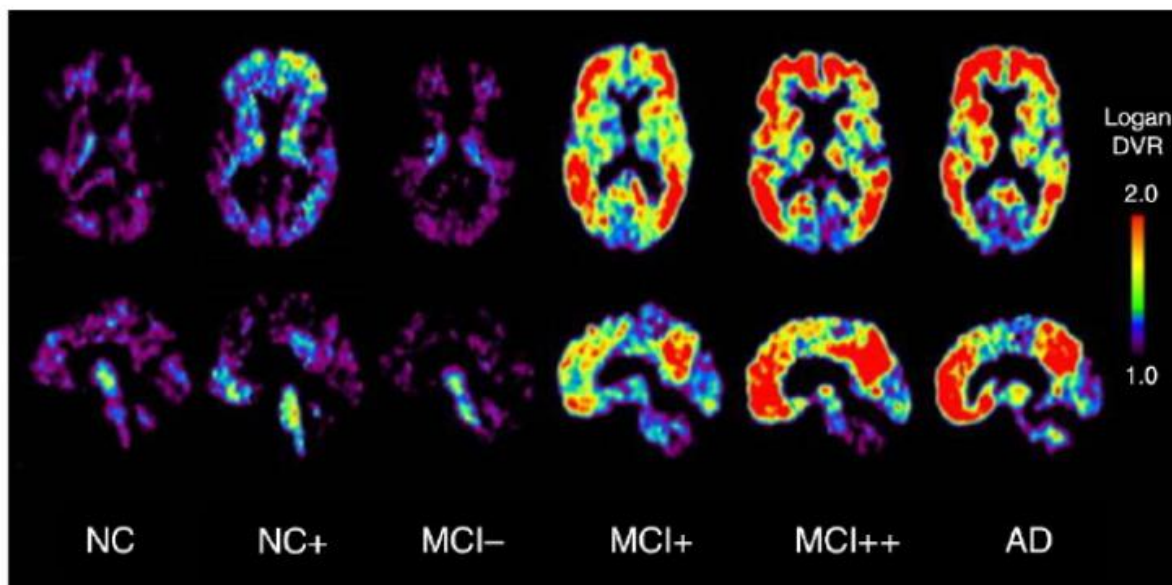


Figure 24 : Tomographie à émission de positron (au composé B de Pittsburgh 11C-PIB) de patients atteints par différents stades de la MA (Khan 2016)

ND : NC = patient contrôle, AD = MA

Une autre technique consiste en la mesure du métabolisme du glucose grâce à la TEP. L'encéphale humain consomme environ 20% du besoin énergétique total. Le glucose est la seule source d'énergie de l'encéphale dû à la perméabilité de la BHE. Le $^{18}\text{FDG} - \text{PET}$ (18-fluoro-2-deoxy-D-glucose) est le biomarqueur TEP le plus étudié pour la MA et le plus reconnu. Les individus atteints de MA ont une activité $^{18}\text{FDG} - \text{PET}$ plus faible en comparaison des individus sains. Les résultats du $^{18}\text{FDG} - \text{PET}$ sont fortement corrélés à la progression de la maladie. Une région spécifique avec un hypométabolisme pour $^{18}\text{FDG} - \text{PET}$ serait caractéristique de démence car les régions subissant un fort dépôt amyloïde ont un signal métabolique glucidique plus faible. La FDA et l'EMA ont reconnu ce biomarqueur en 2011 pour son utilité dans le diagnostic différentiel de la MA (Sperling et al. 2011). Cependant, outre les limites de la TEP, cette technique présente des limites qui lui sont propres : le $^{18}\text{FDG} - \text{PET}$ peut s'accumuler dans les os et interférer avec certains résultats, et les résultats peuvent également être modifiés en cas d'inflammation, ischémie, ...

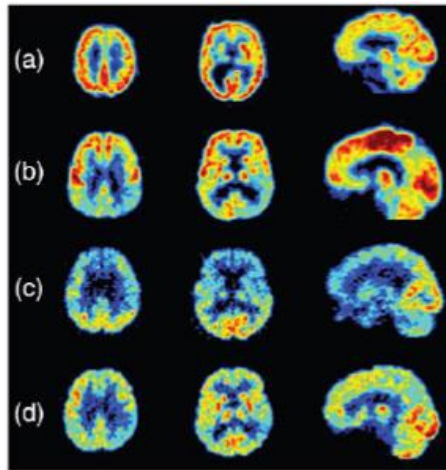


Figure 25 : Tomographie à émission de positron (au 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose 18FDG) de patients atteints par différents stades de la MA. (a) Patient contrôle, (b) Patient atteint de MA, (c) Patient atteint de démence fronto-temporale, (d) Patient jeune atteint

La neuroinflammation causée par les cellules activées de la microglie est un des événements les plus précoces de la physiopathologie de la MA. Le ^{11}C – PK11195 et d'autres biomarqueurs sont en développement afin de mesurer le taux d'inflammation de l'encéphale et peuvent être intéressants dans le diagnostic précoce de MCI ou de MA (Chauveau et al. 2008; Khan 2016).

Enfin, si l'hyperphosphorylation de tau est un gold-standard dans le diagnostic de la MA à l'autopsie, il existe encore peu de biomarqueur complètement satisfaisant en imagerie TEP. Elle peut toutefois permettre d'estimer le stade décrit par Braak (Voir Partie 2 : V- 1)) grâce à un algorithme. En effet, les individus en stade 1 et 2 montrent d'abord un marquage transentorhinal puis une extension dans le lobe temporal et les régions occipitales dans les stades 4 à 6.

Les résultats de la TEP pour la protéine tau ne doivent pas être utilisés seuls mais en corrélation avec d'autres biomarqueurs.

- Tomographie d'émission mono-photonique

La tomographie d'émission mono-photonique ou single-photon emission computed tomography (SPECT) mesure le flux sanguin cérébral par injection intraveineuse de ^{99m}Tc – HMPAO ou inhalation de Xe-133. Dans le cas de la MA, le cortex temporal et pariétal est hypoperfusé, ce qui est mis en évidence par la SPECT avec une sensibilité et une spécificité autour de 70-80%.

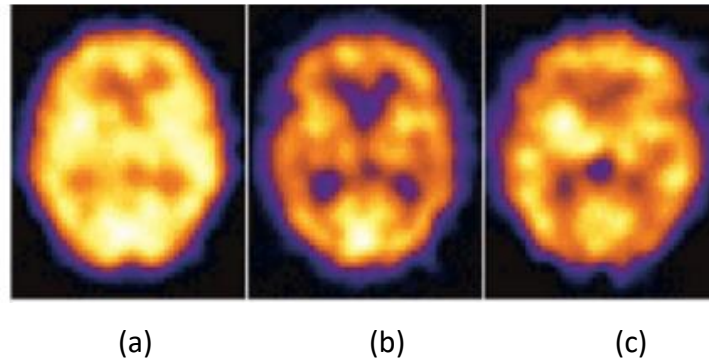


Figure 26 : Tomographie d'émission mono-photonique de patients atteints par différents stades de la MA. (a) Patient contrôle, (b) Patient atteint de MA tardive, (c) Patient atteint de MA précoce (Khan 2016)

Electroencéphalographie et magnétoencéphalographie

L'électroencéphalographie (EEG) enregistre l'activité électrophysiologique neuronale alors que la magnétoencéphalographie (MEG) enregistre les champs magnétiques produits par les courants électriques des neurones. La modification de l'activité électrique (activité theta supérieure, activités alpha et beta inférieures, activité delta supérieure avec un spectre ralenti, une complexité du signal diminuée et une perturbation de la synchronicité) ou des champs magnétiques (diminution de la fréquence centroïde) est un biomarqueur de la MA (Neto et al. 2015; Verdoorn et al. 2011). Leur résolution spatiale est la même qu'en IRM mais la résolution temporelle est significativement supérieure. Cependant, ces biomarqueurs sont encore trop peu étudiés pour être utilisés.

En conclusion, l'enjeu majeur de l'utilisation de biomarqueurs est la précocité du diagnostic de la MA. En effet, les thérapies existantes aujourd'hui ne sont efficaces que sur les stades précliniques de la maladie, avant la perte synaptique et la mort neuronale. Pour se faire, le groupe d'étude de la NIA-AA a défini la MA préclinique comme le premier stade de la MA prodromique qui consiste en 3 stades. Lors du premier stade, le patient est positif pour les plaques amyloïdes détectées par TEP ou possède un taux en $A\beta_{1-42}$ dans le LCS faible, sans signe de neurodégénération par IRM. Lors du second, le patient montre un taux de protéine tau dans le LCS élevé, des lésions neuronales et des plaques amyloïdes visibles en imagerie. Enfin au troisième stade, le patient montre des signes de déficits cognitifs, toutefois moins sévères que lors de MCI (Sperling et al. 2011).

Si la TEP est le meilleur prédicteur de progression de la MA, l'IRM a quant à elle le potentiel d'identifier les régions corticales anormales. Ainsi, les biomarqueurs les plus fiables en

neuroimagerie de la MA sont le volume du cortex entorhinal et de l'hippocampe par IRM structurale, le $^{18}FDG - PET$ par TEP, et le flux sanguin cérébral par SPECT. Des études prospectives sont encore nécessaires pour évaluer la capacité de ces biomarqueurs dans le diagnostic différentiel de la MA et pour standardiser les protocoles. Par ailleurs, le groupe d'étude de la NIA-AA a reconnu l'atrophie de l'hippocampe, la diminution de $^{18}FDG - PET$ et l'augmentation de A β -PET comme trois des cinq biomarqueurs de la MA recommandés.

v. Bilan sur les biomarqueurs

Le biomarqueur le plus étudié, dont la méthode d'analyse est simple et peu coûteuse mais nécessite le prélèvement d'échantillon biologique, est le taux d'A β et tau dans le LCS. En effet, comme vu précédemment, une diminution du taux d'A β conjointement à une augmentation du taux de tau phosphorylé (p-tau) a un rôle prédictif de conversion de MCI en MA dans les 10 ans, avec une sensibilité moyenne (88%) et une spécificité bonne (90%), et un rôle diagnostique permettant de distinguer la MA d'autres démences, avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 80%.

L'imagerie médicale a permis également d'offrir des biomarqueurs dont la méthode d'analyse est simple et ne nécessitant pas le prélèvement d'échantillon biologique mais plus coûteuse. L'atrophie de l'hippocampe, du lobe temporal médian et du cortex entorhinal mises en évidence par sIRM ont également un rôle prédictif dans l'évolution de la MA. L'fIRM permet de mettre en évidence une hyperconnectivité ou une hypoconnectivité au repos ou lors de tâches cérébrales, permettant un diagnostic plus précoce mais sa fiabilité reste encore à démontrer. La TEP, principalement par l'évaluation du métabolisme cérébral du précunéus et du gyrus cingulaire postérieur grâce au FDG mais également grâce à tau et A β , a un rôle prédictif de conversion de MCI en MA et un rôle diagnostique permettant de distinguer la MA d'autres démences, avec une sensibilité et une spécificité d'environ 80-90%. Des études doivent toutefois encore être menées pour la considérer comme un biomarqueur de la MA. Enfin, l'association de ces biomarqueurs avec les données cliniques semble être prometteuse. La Figure 27 résume les biomarqueurs reconnus selon le stade de développement de la maladie et l'évolution des lésions.

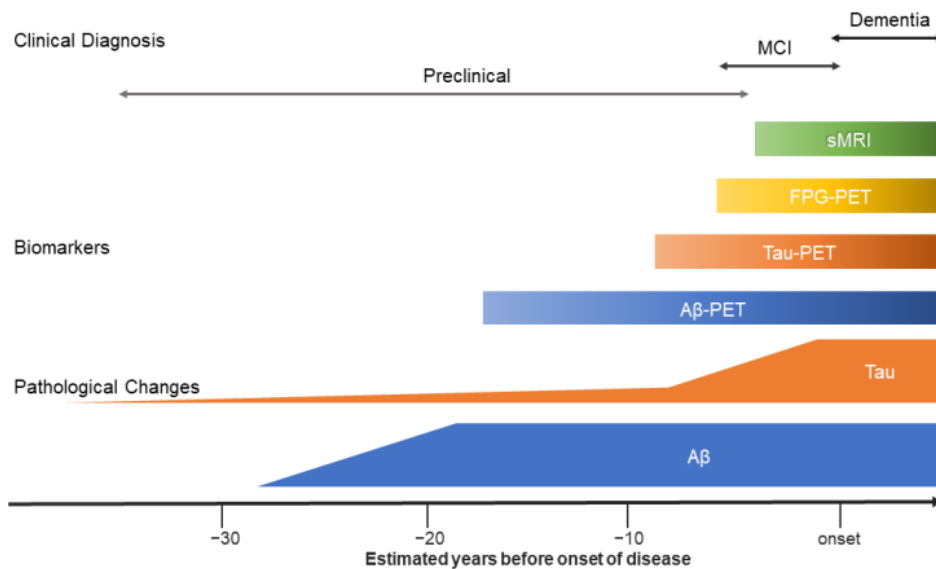


Figure 27 : Le continuum de la MA, ses modifications pathologiques, ses biomarqueurs et son diagnostic clinique (van Oostveen, de Lange 2021)

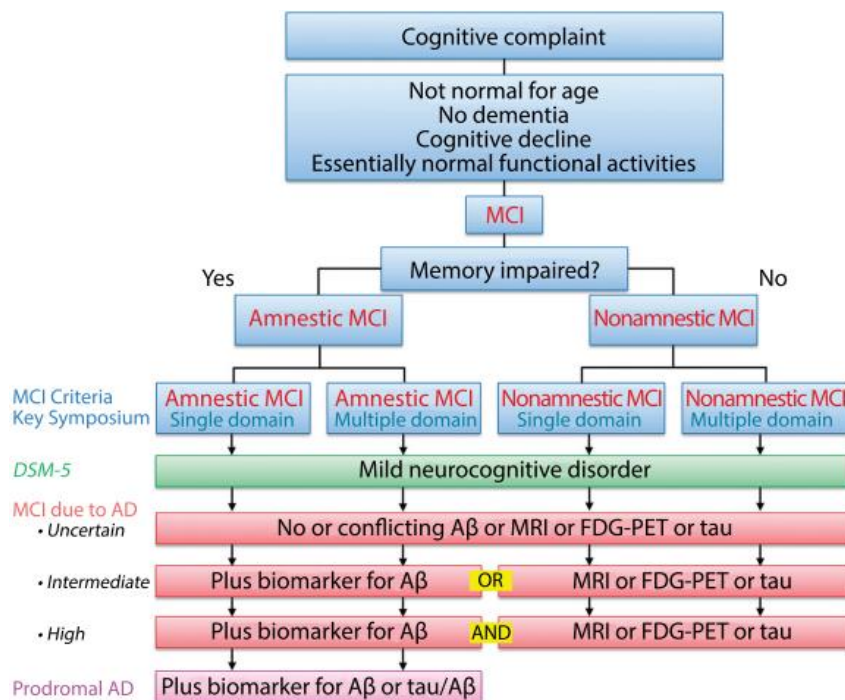


Figure 28 : Comparaison des critères utilisés pour caractériser la MCI (Petersen 2016)

ND : AD = MA, CSF = LCS, DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 5ème édition

2) SDCF

a. Diagnostic clinique

Le diagnostic du SDCF est un diagnostic d'exclusion, c'est-à-dire que le vétérinaire doit tout d'abord exclure les causes médicales. Chez l'animal âgé, cela peut être particulièrement

difficile car la probabilité de l'existence de pathologies concomitantes est augmentée. Les effets comportementaux potentiels des médicaments doivent également être pris en compte. Par exemple, les corticoïdes peuvent augmenter la prise de boisson, l'appétit, le halètement et sont également associés à des signes comportementaux, notamment la nervosité, l'agitation, l'agressivité/irritabilité, les sursauts, la protection de la nourriture, l'évitement et l'augmentation des miaulements.

Ainsi, les signes comportementaux chez l'animal âgé peuvent être dus à des causes médicales ou comportementales, un dysfonctionnement cognitif, ou une combinaison de ceux-ci. Par exemple, la perturbation du sommeil nocturne chez les animaux de compagnie âgés peut être due à un dysfonctionnement cognitif, à un dysfonctionnement sensoriel, à de la douleur, de la polyurie ou de l'hypertension, ainsi qu'à des modifications de l'emploi du temps ou de l'environnement du propriétaire. Pour établir un diagnostic de SDCF, le clinicien doit être conscient que les signes comportementaux se chevauchent avec ceux de nombreux troubles médicaux et comportementaux.

Comme vu précédemment, les signes cliniques que présentent les chats âgés atteints de SDCF sont regroupés sous l'acronyme DISHAAL, et peuvent être exprimés par différents signes cliniques (Figure 29).

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

Figure 29 : Check-list du diagnostic du SDCF (Landsberg, Nichol, Araujo 2012)

Le praticien devra prendre en compte les résultats de l'examen clinique (notamment neurologique, sensorielle et nociceptif) ainsi que les signes médicaux et comportementaux pour choisir les tests diagnostiques appropriés nécessaires pour révéler les causes et les facteurs contributifs des signes du patient.

b. Diagnostic différentiel

Le diagnostic du SDCF étant actuellement un diagnostic d'exclusion, il est important de réaliser un diagnostic différentiel des différentes pathologies pouvant conduire à des signes

comportementaux afin de savoir quels examens complémentaires menés afin de les écarter et de suspecter un SDCF.

Les différentes pathologies sont regroupées dans le Tableau 6.

Fonction	Pathologie
Neurologique	Affections intracrâniennes (principalement cortex limbique, cortex temporal, hypothalamus) : <ul style="list-style-type: none"> - Inflammatoire : méningoencéphalite granulomateuse, méningoencéphalite nécrosante, ... - Traumatisme - Congénitale : hydrocéphalie, lissencéphalie, ... - Intoxication : THC, paracétamol, médicaments anesthésiques, ... - Infectieux : maladie de Carré, typhus, ... - Néoplasie : lymphome, gliome, méningiome, métastases
	Perte de la vision, de l'odorat, de l'ouïe, du goût
	Neuropathies périphériques
	SDCF
Endocrine	Hyperthyroïdie
	Hyperadrénocorticisme
	Hypoadrénocorticisme
	Diabète sucré
	Insulinome
	Tumeurs ovariennes et testiculaires
Ostéoarticulaire	Arthrite
Digestive	Affections gastrointestinales
	Affections hépatiques : encéphalose hépatique, ...
	Affections dentaires
Urogénitale	Maladie rénale chronique
	Infection du tractus urinaire
	Incontinence : atonie du détrusor, obstruction, incompétence sphinctérienne, dyssynergie vésico-sphinctérienne
Dermatologique	...

Systémique	Hypertension artérielle systémique
	Maladies infectieuses (FIV, FeLV, PIF, toxoplasmose, ...)
	Maladies inflammatoires
	Hypocalcémies
	Hypoglycémies
Comportementale	Stress
	...
Douleur	...

Tableau 6 : Diagnostic différentiel du SDCF (Landsberg, Nichol, Araujo 2012; Gunn-Moore et al. 2007; Sordo, Gunn-Moore 2021)

c. Diagnostic en consultation : mise en place de questionnaires

Les questionnaires ont un rôle diagnostique pour le vétérinaire en consultation et doivent être suffisamment sensibles pour détecter les chats atteints de SDCF et suffisamment spécifiques pour exclure les chats présentant un vieillissement normal ou un autre type de démence. En médecine vétérinaire, le questionnaire est indirect et subjectif, car il est rempli par le propriétaire qui vit avec son chat et identifie des modifications de comportement. Le déclin cognitif est progressif et peut être difficilement identifiable par le propriétaire. Le stade démentiel n'est atteint que lorsque les activités quotidiennes sont affectées, lors d'atteinte des capacités visuo-spatiales et des fonctions exécutives. En effet, il est difficile pour un propriétaire de rapporter des épisodes d'amnésie chez son chat et les signes rapportés sont, pour la plupart, des signes indirects (incontinence, vocalises, ...). C'est pour cette raison que les questionnaires visent à aider le clinicien et les propriétaires à diagnostiquer un SDCF.

En s'appuyant sur les questionnaires établis chez le chien par Fast (2013), Rosado (2012), Landsberg (2012), Neilson (2011), Azkona (2009), Osella (2007), Rofina (2006), Salvin (2001), Colle (2000) et Kiattipattanasakul (1996) ; et chez le chat par Landsberg (2012), Gunn-Moore (2011) et Head (2005), nous avons réalisé un questionnaire de diagnostic du SDCF pour les propriétaires de chat âgé le plus complet, adapté et valide possible (Tableau 7).

Objectif : distinguer un syndrome de dysfonctionnement cognitif félin d'un vieillissement normal

Questions préalables :

- Age :
- Sexe : mâle femelle
- Stérilisé(e) : oui non
- Boisson : normale augmenté
- Appétit : normal diminué augmenté avec diarrhée augmenté sans diarrhée
- Pathologie connue : oui non
 - o Si oui, précisez la(es)quelle(s) :
 - o Année (précise ou approximative) du diagnostic :
- Traitement en cours : oui non
 - o Si oui, précisez le(s)quel(s) :

Score	1	2	3	4	5
	Jamais	Une fois par mois	Une fois par semaine	Une fois par jour	Plusieurs fois par jour
A quelle fréquence est-ce que votre chat fait les cent pas, regarde dans le vide, a des mouvements stéréotypés, vocalise, marche en cercle et/ou déambule sans direction ou but défini ?					
A quelle fréquence est-ce que votre chat reste fixé devant un mur ou le sol ?					
A quelle fréquence est-ce que votre chat se retrouve coincé derrière des					

objets et est incapable de les contourner ?					
A quelle fréquence est-ce que votre chat ne reconnaît pas une personne familière ou un autre animal ?					
A quelle fréquence est-ce que votre chat se prend les murs ou les portes ?					
	Jamais	1-30% du temps	31-60% du temps	61-99% du temps	Toujours
A quelle fréquence est-ce que votre chat a des difficultés pour trouver de la nourriture ?					
	Beaucoup moins	Légèrement moins	Sans évolution	Légèrement plus	Beaucoup plus
Comparé à il y a 6 mois, est-ce que votre chat fait les cent pas, regarde dans le vide, a des mouvements stéréotypés, vocalise, marche en cercle et/ou déambule sans direction ou but défini ?					
Comparé à il y					

a 6 mois, est-ce que votre chat reste fixé devant un mur ou le sol ?					
Comparé à il y a 6 mois, est-ce que votre chat urine ou défèque dans une zone qui était maintenue propre par le passé/hors de sa litière ? (si votre chat n'a jamais présenté de malpropreté, cocher « sans évolution »)					
Comparé à il y a 6 mois, est-ce que votre chat a des difficultés pour trouver de la nourriture ?					X2
Comparé à il y a 6 mois est-ce que votre chat ne reconnaît pas une personne familière ou un autre animal ?					X3
	Très augmentée	Légèrement augmentée	Sans évolution	Légèrement diminuée	Très diminuée
Comparé à il y a 6 mois, la durée quotidienne où votre chat est actif est :					
Comparé à il y a 6 mois, la fréquence où					

votre chat interagit avec vous et/ou demande le contact est :					
---	--	--	--	--	--

Résultats - Echelle de démence :

- Score <50 : vieillissement normal
- Score >50 : possible SDCF

Tableau 7 : Questionnaire à visée diagnostique du SDCF ayant pour cible les propriétaires de chat âgé. Adaptation du questionnaire de Salvin et al. publié dans « The canine cognitive dysfunction rating scale : A data-driven and ecologically relevant assessment tool »

d. Utilisation de biomarqueurs

i. Biomarqueurs sanguins et du LCS

Si chez le chien, il a été montré qu’une augmentation du taux d’Aβ42 plasmatique et une diminution du taux d’Aβ42 dans le LCS étaient significatives chez les individus atteints de SDCC (Schütt, Toft, Berendt 2015; Stylianaki et al. 2020), aucune étude n’a été menée chez le chat à ce jour.

ii. Biomarqueurs génétiques

Chez l’Homme, des mutations de certains gènes tels que APP, SLR1, PSEN1, PSEN2, APOE, ..., mais aucune donnée n’a été publiée chez le chien et chez le chat.

iii. Biomarqueurs issus de l’imagerie

Il existe à ce jour peu d’études portées sur les modifications structurelle et fonctionnelle mise en évidence par imagerie lors de SDCF dont l’étude menée sur 8 chats à l’Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse par Limozin et Escudier en 2021. L’hippocampe, le noyau caudé et le cervelet ne présentaient pas de différence volumétrique entre les chats jeunes et les chats âgés. Cependant, une dilatation ventriculaire et une réduction de l’adhésion interthalamique ont été mises en évidence. Une diminution de la fraction d’anisotropie du thalamus et de la capsule interne a également été identifiée et peut être compatible avec un phénomène de démyélinisation, mais le résultat est à interpréter avec recul car la fraction d’anisotropie est calculée en se basant sur un voxel ne contenant qu’une

seule fibre de SB alors qu'en pratique un grand nombre de voxels comporte des fibres orientées différemment.

Une étude a été réalisée en 2022 sur des chats vieillissants ne présentant pas de troubles cognitifs. Il a été observé que la substance grise (SG) dans les lobes pariétaux diminuait de manière significative avec l'âge. Aucune réduction significative de la SB n'a été observée (Hamamoto et al. 2022).

En revanche chez le chien, un nombre d'étude plus important a été mené. Avec l'âge, un élargissement des ventricules est rapporté dans une étude IRM sur 66 chiens (Tapp et al. 2004). Dans cette même étude, une atrophie cérébrale généralisée a été mise en évidence, et est plus précoce au niveau du lobe frontal. Hormis le lobe frontal, cette atrophie est également remarquable dans les lobes temporaux, les lobes pariétaux, le thalamus, le cervelet et le tronc cérébral (Tapp et al. 2006). Cependant, aucune observation de l'influence sur la fonction cognitive n'a été réalisée en parallèle. Une autre étude IRM menée sur 98 chiens a permis d'identifier une atrophie de l'hippocampe (Pugliese et al. 2010). La substance blanche ne semble pas être modifiée, à l'inverse de la substance grise. Des infarcti ont également été mis en évidence au niveau du cortex frontal et du noyau caudé principalement dans une étude IRM sur 47 chiens (Su et al. 2005).

Une étude par SPECT a été réalisée sur 12 chiens (Peremans et al. 2002). Une diminution de la perfusion et du métabolisme cérébral a été identifiée avec l'âge, principalement dans les lobes frontaux et temporaux.

L'étude par PiB-TEP réalisée sur 16 chiens n'a pas mis en évidence de différence entre le groupe contrôle et le groupe atteint de SDCC (Fast et al. 2013). L'analyse immunohistochimique ne concordant pas avec les images de TEP, il a été émis l'hypothèse que les dépôts amyloïdes humains et canins étaient différents sans en identifier la dissimilitude à l'origine de cette absence d'augmentation d'intensité. Enfin une étude par CDG-TEP ([¹⁴C]2-deoxy-D-glucose-6-phosphate) a montré une diminution de plus de 25% du métabolisme chez les chiens âgés au niveau des corps mamillaires, le pons, l'hippocampe, le cortex temporal, les corps géniculés, le noyau caudé, le gyrus frontal, les collicules supérieurs et le mésencéphale basal.

Il serait hypothétiquement possible de transcrire ces résultats au chat, mais des études expérimentales sont à conduire afin de valider cette hypothèse.

3) Bilan et discussion

Comme nous l'avons vu, aucune étude n'a été portée sur les biomarqueurs diagnostiques du SDC chez le chat avec un échantillon suffisant d'animaux, ne permettant pas de transposition de l'utilisation de ces biomarqueurs chez l'Homme.

Il serait intéressant de réaliser des études avec un nombre de chats important, permettant d'augmenter la fiabilité des résultats, à travers lesquelles les taux d'A β et tau sont mesurés dans le sang et le LCS, ainsi que d'acquérir des images sIRM, TEP, SPECT et fIRM, conjointement à une évaluation cognitive de chaque animal. Ces données pourraient ainsi permettre un diagnostic précoce par les vétérinaires, mais pourraient également être croisées aux données actuelles chez l'Homme.

V- Traitements palliatifs

1) MA

A ce jour, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé sept médicaments pour le traitement de la MA. Cinq de ces médicaments n'ont pas un rôle thérapeutique mais palliatif : donépézil, rivastigmine, galantamine, mémantine et mémantine associée au donépézil. Leurs mécanismes d'action sont similaires : ces molécules augmentent la quantité totale de neurotransmetteurs. La mémantine joue également un rôle cérébro-protecteur lors de surproduction de glutamate, neurotransmetteur impliqué dans le système glutaminergique-amino-excitateur qui surstimule les neurones et est à l'origine de lésions. Des effets secondaires tels que des maux de tête et de la nausée peuvent apparaître. Les deux autres médicaments approuvés par la FDA sont l'aducanumab et le lecanemab. Ce sont des anticorps monoclonaux ciblant les plaques amyloïdes et permettant de ralentir le déclin cognitif. Toutefois, ces anticorps ne se sont montrés sans danger et efficaces, que chez les patients atteints de MCI ou de Mild Dementia. Des effets secondaires tels que des maux de tête et des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (amyloid-related imaging abnormalities ou ARIA) peuvent également apparaître (*2023 Alzheimer's disease facts and figures 2023*). De nombreuses autres études sont également en cours.

Il existe également de nombreux traitements non médicamenteux de la MA. Les traitements non médicamenteux n'ont pas de rôle sur la physiopathologie de la maladie. Ils sont souvent

utilisés dans le but de maintenir ou d'améliorer les fonctions cognitives, la qualité de vie globale et la capacité à accomplir les activités de la vie quotidienne.

Les traitements non médicamenteux comprennent l'activité physique, les exercices de mémoire et d'orientation, les thérapies musicales et artistiques. Une revue et une analyse des traitements chez les personnes atteintes de démence ont conclu que les traitements non médicamenteux semblent plus efficaces que les traitements médicamenteux pour réduire l'agitation et l'agressivité (Watt et al. 2019).

Si les traitements non médicamenteux sont inefficaces et que les symptômes comportementaux et psychiatriques risquent de nuire à l'individu ou à d'autres personnes, les médecins peuvent prescrire des médicaments pour traiter l'agitation et l'agressivité. Des antipsychotiques peuvent être prescrits pour traiter les hallucinations graves, l'agressivité et l'agitation chez les personnes atteintes de démence. Cependant, la balance bénéfico-risque est à prendre en compte car les antipsychotiques sont associés à un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de décès chez les personnes atteintes de démence.

Un seul médicament, le suvorexant, a été spécifiquement approuvé par la FDA pour traiter les troubles du sommeil survenant lors de MA. Le rapport 2020 de la Commission Lancet sur la prévention, l'intervention et les soins en matière de démence recommande des soins qui tiennent compte de la santé physique et mentale, des soins sociaux, le soutien et la gestion des symptômes neuropsychiatriques.

Les polythérapies médicamenteuses et non médicamenteuses sont les traitements de choix pour réduire les symptômes neuropsychiatriques (2023 *Alzheimer's disease facts and figures* 2023).

Les traitements médicamenteux, diététiques et symptomatiques de la MA cités dans la littérature approuvés ou non par la FDA sont regroupés dans la Figure 30.

Agent	Formulation	Dose	Regimen and titration schedule	Indication
Cholinesterase inhibitors				
Donepezil	Tablet	5 mg or 10 mg	Begin with 5 mg daily and advance to 10 mg daily after 4–6 weeks	Mild-to-moderate Alzheimer's disease
	Tablet	10 mg	Once daily	Moderate-to-severe Alzheimer's disease
	Orally disintegrating tablet	5 mg or 10 mg	Once daily	Mild-to-moderate Alzheimer's disease
	Orally disintegrating tablet	10 mg	Once daily	Moderate-to-severe Alzheimer's disease
	Tablet	23 mg	Advance to this dose after 3 months at 10 mg daily	Moderate-to-severe Alzheimer's disease
Rivastigmine	Capsule	1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg or 6 mg	Begin with lowest dose twice daily and increase at 2-week intervals to highest dose	Mild-to-moderate Alzheimer's disease
	Patch	4.6 mg or 9.5 mg	Begin with a 4.6-mg once daily patch; advance to 9.5 mg daily	Mild-to-moderate Alzheimer's disease
	Patch	13.3 mg	Advance to this dose after 1 month at 9.5 mg daily	Severe Alzheimer's disease
Galantamine	Tablet	4 mg, 8 mg or 12 mg	Advance from lowest to highest dose twice daily at 4-week intervals	Mild-to-moderate Alzheimer's disease
	Solution	4 mg	Advance from 4 mg to 12 mg twice daily at 4-week intervals	Mild-to-moderate Alzheimer's disease
	Extended-release capsule	8 mg, 16 mg or 24 mg	Advance from lowest to highest dose once daily at 4-week intervals	Mild-to-moderate Alzheimer's disease
NMDA receptor antagonist				
Memantine	Tablet	5 mg or 10 mg	Advance from 5 mg daily to 5 mg twice daily, to 10 mg in the morning and 5 mg in the evening, to 10 mg twice daily	Moderate-to-severe Alzheimer's disease
	Solution	2 mg per ml	Advance from 2.5 ml to a total of 5 ml twice daily in 2.5-mg increments at 1-week intervals	Moderate-to-severe Alzheimer's disease
	Extended-release capsule	7 mg, 14 mg, 21 mg or 28 mg	Advance from lowest to highest dose daily at 1-week intervals	Moderate or severe Alzheimer's disease

NMDA, N-methyl-D-aspartate.

Medical food	Constituents	Potential mechanism of action	Adverse effects
Vayacog®	A combination of phosphatidylserine and omega-3 fatty acids	Provides lipids that are essential for cell membrane fluidity and structure, especially of neurons	Indigestion and other gastrointestinal symptoms
Souvenaid® (REF. 175)	Omega-3 fatty acids, choline, uridine monophosphate, antioxidants and B vitamins	Support synaptic function	Indigestion and other gastrointestinal symptoms
CerefolinNAC®	Vitamin B12, vitamin B6, vitamin B2 and L-methylfolate	Prevent vitamin B12 and folate deficiencies, which are associated with cognitive disorders, neuroinflammation and oxidative stress	Indigestion and other gastrointestinal symptoms
Axona®	Fractionated coconut oil (caprylic triglyceride (a medium chain triglyceride))	Alternative energy source to compensate for the reduced ability to use glucose in the brains of patients with Alzheimer's disease	Diarrhoea

Neuropsychiatric disorder	Drug class	Examples	Adverse effects
Agitation and/or psychosis	Antipsychotic agents	Risperidone	Twofold increase in mortality
		Quetiapine	
Depression	SSRIs and SNRIs	Dextromethorphan plus quinidine*	Effectiveness not always confirmed in RCTs
		Citalopram	
Apathy†	CNS stimulants	Methylphenidate	Generally well tolerated
Sleep disturbances	Non-benzodiazepine hypnotics	Zolpidem	Generally well tolerated
	Antidepressant agent	Trazodone	Generally well tolerated

Drug	Mechanism of action	Phase	Cohort	Outcome
Bapineuzumab ('bapi'; developed by Elan, Janssen and Wyeth (Pfizer))	Targets N-terminal epitope (537-Å ² -buried surface area) of Aβ in α-helical conformation; envelops extreme N-terminal by capping it. Binds to fibrillar (plaque and perivascular) more than soluble oligomeric or monomeric species of Aβ	Phase III	n = 2,500 Mild-to-moderate clinically diagnosed patients with Alzheimer's disease 71–76 weeks	15–20% incidence of ARIA-E (dose related) Aβ PET substudy: 30–40% of recruits fell below cut-off, suggesting clinical misdiagnosis; Aβ PET- positive patients showed 25% slowing of Aβ PET change in treatment over placebo CSF substudy: no change in Aβ levels, decrease in tau levels and plasma Aβ levels were not reported No cognitive benefit Drug development ceased in 2012
Aducanumab (BIIB 037; developed by Biogen Idec)	Binds to the N terminus of Aβ in an extended conformation (different from bapi) Reacts with aggregated rather than monomeric Aβ species in a naturally occurring epitope or conformation Derived from human auto-antibody clone Very high half-life in vivo	Phase Ib	n = 194 Prodromal-to-mild Alzheimer's disease defined by Aβ PET imaging 26 and 54 weeks	Manageable dose-dependent increased incidence of ARIA-E, especially in APOE4 carriers Aβ PET imaging (florbetapir): significant dose-dependent reduction at 26 and 54 weeks Significant slowing in cognitive decline (assessed using the MMSE and CDR-SB) at 52 weeks with highest dose Moving into Phase III
Gantenerumab (developed by Roche)	Targets Aβ1–11 N-terminal epitope in linear extended conformation (larger than bapi and longer than aducanumab)	Phase III	n = 799 Mild or moderate clinically diagnosed patients with Alzheimer's disease	Aβ PET imaging: small substudy; reduction at higher dose Trial halted with interim futility analysis Another Phase III study (n = 1,000) in progress in patients with mild Alzheimer's disease and preclinical DIAD (DIAN-TU)
Solanezumab ('sola'; developed by Eli Lilly)	Targets mid-region Aβ16–23 with picomolar affinity; an atypically large epitope (960 Å ²) involving deeply buried Phe–Phe dipeptide core that is buried early in oligomeric assembly, but is available in monomeric structures, as the structure is an intermediate between α-helical and β-sheet forms	Phase III	n = 2,000 Mild-to-moderate clinically diagnosed patients with Alzheimer's disease 80 weeks	Safe and well tolerated; a low (1%) incidence of ARIA-E Aβ PET imaging substudy: 30% of recruits fell below cut-off; no effect of drug on SUVR CSF substudy: increase in total Aβ levels and decrease in free Aβ40 levels; no change in tau levels. Plasma: substantial increase in total Aβ levels and 'plaque-specific' fragments, which are not normally detected in plasma Overall, no cognitive benefit but small and significant 30–35% slowing of cognitive decline (assessed by the ADAS-cog and MMSE) in mild cases Extension study results provide evidence for disease modification; further Phase III trials are in progress (assessing preclinical, prodromal and mild Alzheimer's disease)
Crenezumab (developed by Genentech, a member of the Roche group)	Targets mid-region Aβ16–23 (the same epitope as sola but with significantly lower affinity (in the low nanomolar range))	Phase II	n = 444 Mild-to-moderate clinically diagnosed patients with Alzheimer's disease 72 weeks	Safe and well tolerated; a low incidence of ARIA-E Aβ PET imaging (florbetapir) substudy: no effect CSF substudy: Aβ levels increased; plasma Aβ levels were not reported Cognitive benefit seen in milder cases Extension study ongoing. Currently in trials in preclinical DIAD (assessing the E280A mutation in PSEN1)
BAN 2401 (developed by Eisai and Biogen Idec)	Targets Aβ epitope (soluble 'protofibrillar' oligomers)	Phase II	n = 800 18 months	Trial in progress
Other antibodies against Aβ (Eli Lilly, AstraZeneca, Sanofi, Acumen, Janssen, Pfizer and GlaxoSmithKline)		Phase I or Phase II		Trials in progress

Aβ, amyloid-β; ADAS-cog, Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognition; APOE4, apolipoprotein E4; ARIA-E, vasogenic oedema and sulcal effusions; CDR-SB, Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes; CSF, cerebrospinal fluid; DIAD, autosomal dominant inherited Alzheimer's disease; DIAN-TU, Dominantly Inherited Alzheimer Network-Trials Unit; MMSE, Mini-Mental State Examination; PSEN1, presenilin 1; SUVR, standard uptake values ratio.

Figure 30 : Traitements de la MA cités dans la littérature approuvés ou non par la FDA (Masters et al. 2015)

En France en 2016, la dernière Commission de la transparence de la HAS a réévalué les quatre médicaments autorisés utilisés dans le traitement symptomatique de la MA : Ebixa® (mémantine), Aricept® (donépézil), Exelon® (rivastigmine) et Reminyl® (galantamine). Elle avait déclaré que l'efficacité des médicaments du traitement symptomatique de la MA et leurs génériques est au mieux modeste et sans pertinence clinique, et ont ainsi été retirés de l'utilisation.

2) SDCF

Des études préliminaires chez le chat et des preuves extrapolées des études chez le chien, démontrent que l'alimentation, les suppléments naturels et la pharmacothérapie peuvent améliorer les signes et ralentir la progression du syndrome de dysfonctionnement cognitif félin. Cependant, nous manquons de preuves cliniques quant à leur efficacité chez le chat. Ceci est important à plusieurs égards. Premièrement, il existe des différences, parfois significatives, dans la façon dont les chiens et les chats métabolisent les médicaments. Deuxièmement, les traitements qui sont sûrs chez les chiens et les humains peuvent être toxiques chez le chat. Enfin, même les traitements ayant reçu une autorisation de mise sur le marché chez les chats ont démontré une efficacité limitée voire inexistante.

Il n'existe actuellement que sept traitements autorisés contre la démence chez l'homme et les seuls médicaments approuvés chez le chien, la sélégiline (l-deprenyl) et la propentofylline, n'ont pas été approuvés pour lutter contre les troubles cognitifs chez l'homme. Par conséquent, la balance bénéfices-risques doit être pesée quant à l'utilisation de produits qui ne sont pas autorisés pour une utilisation chez les chats.

a. Support comportemental et enrichissement environnemental

La stimulation mentale est un élément fondamental dans le maintien de la qualité de vie des animaux de compagnie. Les jeux, l'exercice, l'apparition de nouveaux jouets aident à maintenir la fonction cognitive. L'enrichissement de l'environnement a des effets positifs sur la santé et la qualité de vie des animaux de compagnie et est susceptible d'améliorer les fonctions cognitives. Cependant, des nouveautés dans l'environnement des chats âgés peuvent causer du stress et avoir un impact négatif sur la santé et le bien-être comportemental. Au fur et à mesure que les fonctions sensorielles, motrices et cognitives déclinent, de nouveaux éléments olfactifs, tactiles et/ou sonores peuvent aider l'animal à mieux s'adapter à son environnement. L'enrichissement doit être axé sur des interactions sociales positives ainsi que sur des opportunités nouvelles et variées d'explorer, de grimper, de se percher, de jouer permettant d'obtenir de la nourriture et des friandises. Les jouets alimentaires à pousser, à soulever, à faire rouler pour libérer la nourriture aident les chats âgés à rester actifs et alertes.

Le maintien du rythme nyctéméral par l'ouverture des stores et la mise en place d'activités extérieures, pour apporter la lumière du jour pendant la journée, et réduire l'exposition à la lumière artificielle la nuit peut être envisagée.

b. Thérapie médicamenteuse

Les thérapies médicamenteuses du SDCF ne sont pas curatives à l'heure actuelle, mais ont une visée palliative. En supposant que les problèmes médicaux et comportementaux concomitants soient contrôlés, divers médicaments peuvent être envisagés pour améliorer la fonction cognitive ou contrôler les signes cliniques du SDCF.

	Dog	Cat
Selegiline (CDS)	0.5–1 mg/kg sid in am	0.5–1 mg/kg sid in am
Propentofylline (CDS)	2.5–5 mg/kg bid	¼ of a 50 mg tablet daily
Oxazepam ^a	0.2–1 mg/kg sid–bid	0.2–0.5 mg/kg sid–bid
Clonazepam ^a	0.1–1.0 mg/kg bid–tid	0.02–0.2 mg/kg sid–bid
Lorazepam ^a	0.025–0.2 mg/kg sid–tid	0.025–0.05 mg/kg sid–bid
Diphenhydramine ^a	2–4 mg/kg	1–4 mg/kg
Fluoxetine	1.0–2.0 mg/kg sid	0.5–1.5 mg/kg sid
Paroxetine	0.5–2 mg/kg	0.5–1.5 mg/kg
Sertraline	1–5 mg/kg sid or divided bid	0.5–1.5 mg/kg sid
Buspirone	0.5–2.0 mg/kg sid–tid	0.5–1 mg/kg bid
Trazodone	2–5 mg/kg (up to 8–10) prn–tid	Not determined
Phenobarbital	2.5–5 mg/kg bid	2.5 mg/kg bid
Memantine	0.3–1 mg/kg sid	Not determined
Gabapentin	10–30 mg/kg q 8–12 h	5–10 mg/kg q 12 h

Tableau 8 : Posologies des médicaments utilisés lors de thérapie comportementale chez l'animal âgé (Landsberg, Nichol, Araujo 2012)

ND : (a) Une administration avant le coucher ou avant un événement stressant, jusqu'à la dose quotidienne maximale pour le contrôle

De nombreux inhibiteurs des cholinestérases sont utilisés pour augmenter l'accessibilité de l'acétylcholine au niveau des synapses.

La sélégiline est un inhibiteur sélectif et irréversible de la monoamine oxydase B. Elle augmente la concentration en dopamine et autres catécholamines dans le cortex et l'hippocampe, et réduit la production de radicaux libres et/ou augmente la quantité d'enzymes telles que la superoxyde dismutase et catalase. La sélégiline (Selgian®) n'a pas d'AMM en France pour le chat mais son efficacité est prouvée pour le SDCF. Son délai d'action

est de 2 semaines et elle ne doit pas être administrée conjointement avec les autres inhibiteurs de la monoamine oxydase (amitraz, ...) et les promoteurs de transmission de la sérotonine (tramadol, antidépresseurs tricycliques, ...).

La propofylline est autorisée dans certains pays européens pour le traitement de l'abattement, la léthargie et les comportements dépressifs mais n'a pas d'AMM en France. Elle augmente le flux sanguin cardiaque, musculaire et cérébral et a des propriétés neuroprotectrices par inhibition de l'absorption de l'adénosine et par inhibition des phosphodiésterases. La propofylline a été utilisée de manière anecdotique chez les chats, mais il n'existe aucune preuve clinique de son efficacité.

L'anxiété et l'altération des cycles du sommeil sont des caractéristiques courantes chez les animaux de compagnie atteints de SDC. Les antidépresseurs/anxiolytiques, tels que la fluoxétine (Prozac®), ont été utilisés pour traiter les signes du SDCF. D'autres anxiolytiques, tels que la trazodone, la gabapentine, les benzodiazépines (alprazolam, diazépam, clonazépam et lorazépam) ou la buspirone peuvent être envisagés. Cependant, le diazépam sous forme de comprimés n'est pas recommandé car il peut provoquer une insuffisance hépatique aiguë fulminante chez les chats, et il convient d'être prudent lors de l'association de médicaments, tels que la sélégiline, la fluoxétine, la gabapentine et d'autres qui peuvent affecter la concentration de sérotonine, pouvant induire un syndrome sérotoninergique, qui se manifeste par une hyperthermie, une agitation, une augmentation des réflexes, des tremblements, des sueurs, une dilatation des pupilles et des diarrhées. La mélatonine peut aider à rétablir les cycles du sommeil.

c. Thérapie nutritionnelle et diététique

Les thérapies nutritionnelles et diététiques ont un rôle antioxydant (tels que la vitamine E, les β -carotènes, les acides gras essentiels, ...) réduisant ainsi les effets négatifs des radicaux libres. Un régime alimentaire pour seniors, riche en oméga 3 et autres antioxydants (Hill's b/d® chez le chien), améliore les signes et ralentit la progression du déclin cognitif. Cette gamme n'existe pas encore chez le chat mais certaines s'en rapproche (Hill's Feline Mature 7+®, Purina Proplan Age 7+®, ...). Ce régime améliore les performances dans un certain nombre de tâches cognitives par rapport à un régime non supplémenté et s'avère encore plus efficace

combiné à l'enrichissement de l'environnement, lorsqu'il est commencé avant l'apparition des signes comportementaux. En effet, une étude chez le chien a prouvé que les animaux nourris avec un régime antioxydant montraient une réduction significative de la charge de plaque A β . Le dépôt d'A β a été réduit de 27 à 84 % dans les zones pariétales, entorhinales et occipitales, mais pas dans le cortex préfrontal (Christie, Opii, Head 2009).

Des régimes alimentaires ont été complétés par de l'hydrolysate de protéines de lait (c'est-à-dire de l' α -casozépine) pour réduire l'anxiété (Royal Canin Calm[®], Hill's Urinary[®]). Les deux régimes contiennent également du L-tryptophane supplémentaire pour réduire l'anxiété.

Une autre stratégie consiste à suivre un régime contenant des triglycérides à chaîne moyenne (TCM), qui sont convertis en corps cétoniques par le foie. Étant donné qu'un déclin du métabolisme cérébral du glucose et une réduction du métabolisme énergétique sont associés au déclin cognitif, les corps cétoniques induits par les TCM fournissent une source d'énergie alternative qui peut être utilisée par le cerveau. La supplémentation en TCM est également approuvée en tant que complément alimentaire médical pour les patients atteints de la MA. Un certain nombre d'essais cliniques ont montré une amélioration des signes cliniques associés au SDC chez les chiens lors de l'utilisation de compléments alimentaires contenant de la phosphatidylsérine, un phospholipide membranaire. La phosphatidylsérine est également commercialisée pour les chats, mais son efficacité n'a pas encore été testée cliniquement chez cette espèce. D'autres compléments tels que la S-adénosyl-L-méthionine (SAME) tosylate, les apoaequorines, et le curcumin semblent avoir des effets positifs sur les signes de vieillissement cérébral.

Les régimes enrichis en antioxydants et autres composés de soutien (par exemple, la vitamine E, le bêta-carotène et les acides gras essentiels) réduiraient les dommages oxydatifs, et donc la production de β -amyloïde, et amélioreraient les fonctions cognitives.

Chez l'homme, des études ont montré qu'une consommation élevée de fruits, de légumes, de vitamines E et/ou C, d'acide folique et/ou de vitamine B12 peut améliorer la cognition. En outre, l'acide alpha-lipoïque et la L-carnitine améliorent la fonction mitochondriale, et les acides gras oméga-3 favorisent la santé des membranes cellulaires ayant un rôle dans le traitement de la démence. Malheureusement, un apport excessif de certains de ces composés

peut être nocif. En général, on estime que les combinaisons de ces composés sont les plus efficaces.

Les palmitoylethanolamide (PEA) sont des lipides endogènes capables d'interagir avec le système des endocannabinoïdes, ayant ainsi un rôle de médiateurs par stimulation des processus de résolution de la neuroinflammation qui surviennent lors de la MA ou du SDC. Les études pré-cliniques et cliniques conduites à ce jour, démontrent son efficacité anti-inflammatoire et neuroprotectrice ainsi que sa sécurité (Scuderi, Golini 2021).

	Ingredients	Dose
Senilife	Phosphatidylserine, <i>Gingko biloba</i> , vitamin B6 (pyridoxine), vitamin E, resveratrol	Dogs and cats (see label)
Activait	Phosphatidylserine, omega-3 fatty acids, vitamins E and C, L-carnitine, alpha-lipoic acid, coenzyme Q, selenium	Separate dog and cat products
Activait Cat	Note: no alpha-lipoic acid in feline version	See label
Novifit	S-Adenosyl-L-methionine-tosylate disulfate (SAME)	Dog: 10–20 mg/kg sid Cat: 100 mg sid
Neutricks	Apoaequorin	Dogs: 1 tablet per 18 kg
Prescription diet b/d Canine aging and alertness	Flavonoids and carotenoids from fruits and vegetables, vitamin E, vitamin C, beta-carotene, selenium, L-carnitine, alpha-lipoic acid, omega 3 fatty acids	Dogs
Purina One Vibrant Maturity 7+ Senior	Medium chain triglycerides (from coconut oil)	Dogs
Melatonin	Endogenous-based peptide	Dogs: 3–9 mg Cats: 1.5–6 mg
Anxitane	Suntheanine	Dogs: 2.5–5 mg/kg bid Cats: 25 mg bid
Harmonease	Magnolia and phellodendron	Dogs: up to 22 kg ½ tablet daily; >22 kg 1 tablet daily Cats: N/A
Zylkene	Alpha-casozepine	Dogs: 15–30 mg/kg/d Cats: 15 mg/kg/d
Pheromones	Adaptil collar, diffuser, or spray for dogs Feliway spray or diffuser for cats	As per label
Lavender	Aromatherapy for dogs	As per label

Tableau 9 : Ingrédients et posologies des compléments alimentaires à visée comportementale commercialisés pour l'animal âgé (Landsberg, Nichol, Araujo 2012)

d. Thérapie symptomatique

Les signes comportementaux associés à l'anxiété et aux réveils nocturnes sont très fréquents chez les animaux âgés et ont un impact important sur le lien entre le propriétaire et l'animal, il est donc important pour le vétérinaire de les traiter rapidement. Les médicaments et les remèdes naturels qui contribuent à réduire l'anxiété (gabapentine, buspirone,

fluoxétine, sertraline, sunthéanine, honokiol, α -casozépine, phéromones, paroxetine, antidépresseurs tricycliques, ...) et aident à rétablir des cycles normaux de sommeil et d'éveil (mélatonine, benzodiazépine, ...) peuvent également être bénéfiques pour les animaux âgés.

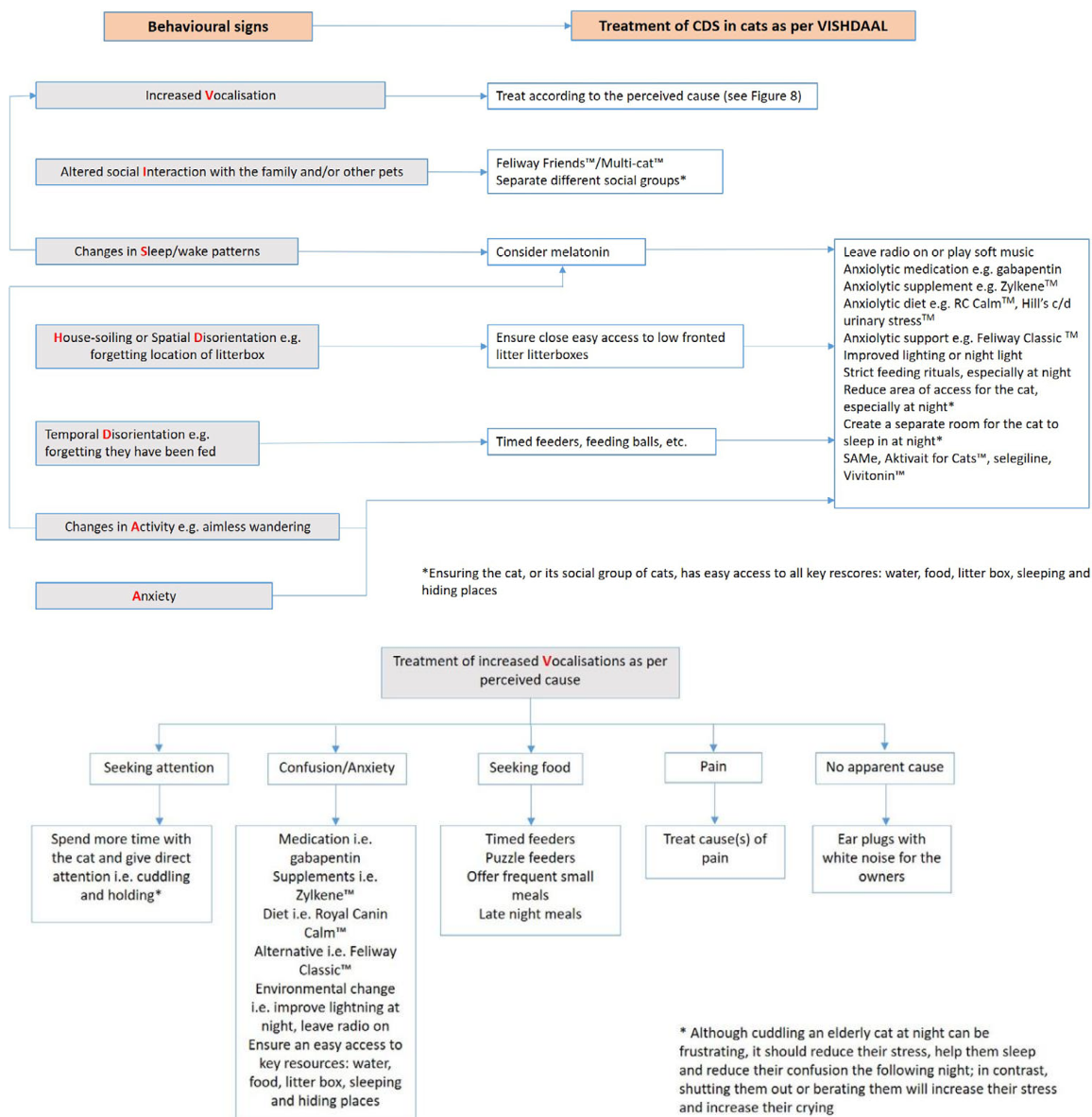


Figure 31 : Recommandations pour le traitement du SDCF selon les symptômes observés (Sordo, Gunn-Moore 2021)

VI- Bilan

Dans cette partie, nous avons pu démontrer que la MA et le SDCF possèdent de nombreuses similarités.

En effet, les peptides amyloïdes s'agrègent pour former différents types de dépôt dans l'encéphale. Cependant, si chez l'Homme les peptides A β 40 et A β 42 ont été identifiés, chez le chat seul le peptide A β 42 semble impliqué dans le processus de polymérisation.

La protéine tau s'agrège également pour former des DNFs qui se propagent, même si le mécanisme ne fait pas encore consensus aujourd'hui.

L'amyloïdopathie et la tauopathie sont ainsi nécessaires au développement de la MA et du SDCF et elles facilitent leur extension l'une l'autre. L'hypothèse de la cascade indique que l'amyloïdopathie peut être un événement physiopathologique déclencheur/facilitateur des voies moléculaires en aval, comme le mauvais repliement de la protéine tau, la toxicité médiée de la protéine tau, l'accumulation en enchevêtrements et la propagation de la protéine tau qui conduit à la neurodégénérescence corticale.

Concernant l'épidémiologie, la plupart des facteurs de risques chez l'Homme se retrouvent chez le chat tels que l'âge, les antécédents médicaux, ... Nous retrouvons toutefois des spécificités liées à chaque espèce comme l'alcoolisme chez l'Homme ou encore la contamination par le FIV chez le chat.

Les phases cliniques de la MA et du SDCF présentent toutes deux une évolution de troubles cognitifs sur le long terme avec un déclin progressif des fonctions cognitives, même si elles s'expriment différemment. Chez l'Homme, la clinique se caractérise principalement par une atteinte des fonctions suivantes : mémoire épisodique récente, jugement, langage, perception, organisation des tâches quotidiennes, ... ainsi que des modifications comportementales (anxiété, dépression, agressivité, agitation, troubles psychotiques) et relationnelles. Chez le chat, le tableau clinique est regroupé sous l'acronyme VISHDAAL.

Le diagnostic clinique est facilité chez les deux espèces par la mise en place de questionnaires. Des examens complémentaires peuvent également être réalisés. Le biomarqueur le plus étudié est le taux d'A β et tau dans le LCS. L'imagerie médicale a permis également d'offrir des biomarqueurs grâce à l'IRM structurelle et fonctionnelle, la TEP et la SPECT chez l'Homme. Cependant chez le chat, aucun biomarqueur n'a encore été étudié et validé. Enfin, l'association de ces biomarqueurs avec les données épidémiocliniques semble être prometteuse.

Cette partie nous a permis de décrire des méthodes diagnostiques ante-mortem. Cependant, le gold standard dans le diagnostic de la MA et du SDCF reste l'histologie. En effet, les premières études réalisées ont été conduites par extraction et fixation d'encéphales, ce qui a permis d'établir la physiopathologie de ces maladies. Cette méthode d'analyse post-mortem est actuellement la seule méthode diagnostique dont la sensibilité et la spécificité s'approchent de 100% chez l'Homme, et le seul examen complémentaire décrit dans la littérature chez le chat. L'immunohistochimie, par utilisation de marqueurs AT8 et A β 42 notamment, permet de compléter et d'affiner le diagnostic émis par histologie. Nous étudierons ainsi dans la deuxième partie les lésions microscopiques et macroscopiques mises en évidence par histologie et immunohistochimie lors du diagnostic de la MA et du SDCF.

Partie 2 : Etude histologique et immunohistochimique comparative de la maladie d'Alzheimer et du syndrome de dysfonctionnement cognitif félin

La MA se caractérise par des lésions macroscopiques non spécifiques et des lésions microscopiques spécifiques. Les lésions microscopiques les plus fréquentes sont l'accumulation de plaques amyloïdes et de DNFs, la perte neuronale et synaptique par neuroinflammation et les dommages oxydatifs, à l'origine d'une atrophie corticale. La corrélation entre les lésions et la clinique du SDCF est encore débattue à ce jour.

I- Rappels anatomiques

Tout d'abord, un rappel de l'anatomie de l'encéphale est nécessaire afin de localiser les lésions et de faire un lien avec les signes cliniques observés. En neuroanatomie topographique, on subdivise le système nerveux selon sa localisation : le système nerveux central (SNC), composé de la moelle spinale et de l'encéphale entourés de méninges et baignant dans le liquide cébrospinal (LCS), et le système nerveux périphérique (SNP), composé des nerfs crânio-spinaux et du système nerveux autonome ainsi que de leurs ganglions entourés des gaines nerveuses périphériques. Dans le cadre de cette étude, nous nous intéressons au SNC et en particulier à l'encéphale.

1) Echelle microscopique : les cellules du système nerveux

Le système nerveux consiste en un réseau de cellules spécialisées qui ont pour particularité d'être excitables : les neurones, unités fonctionnelles du système nerveux. Ces derniers sont maintenus par un tissu de soutien composé de l'ensemble des cellules gliales : la neuroglie ou névroglie.

Le neurone est composé d'un corps cellulaire, formé du noyau et de la substance chromatophile cytoplasmique ou corps de Nissl, et de fibres nerveuses, les dendrites et l'axone. La connexion entre les différentes unités du réseau se fait au niveau des synapses, lieux de contact entre deux neurones ou un neurone et sa cellule effectrice.

Dans le SNC, un regroupement de corps cellulaires neuronaux forme la SG, centres nerveux dans lesquels se fait l'intégration de l'information, et un regroupement de fibres nerveuses forme la SB, voies nerveuses de conduction de l'information.

Selon le type de substances chimiques libérées dans la fente synaptique, on peut distinguer les neurones conducteurs, entourés d'une gaine de myéline, ils libèrent des neurotransmetteurs générant un potentiel d'action ou une réponse musculaire, des neurones neurosécrétoires, situés principalement dans l'hypothalamus, ne possédant pas de gaine de myéline qui sécrètent des neurohormones. La gaine de myéline permet au potentiel d'action de se propager selon un mode de conduction qualifié de « saltatoire » au niveau des nœuds de Ranvier, permettant une conduction du potentiel d'action bien plus rapide.

La neuroglie du SNC établit un rapport fonctionnel étroit avec les neurones auxquels elle fournit un support mécanique et métabolique. Les cellules qui la constituent, appelées gliocytes centraux ou cellules gliales centrales, sont :

- Les oligodendrocytes : interfasciculaires, majoritairement dans la SB du SNC ayant pour rôle de myéliniser les axones, ou satellites, régulant l'environnement périneuronal dans la SG,
- Les astrocytes : protoplasmiques dans la SG ou fibreux dans la SB, ce sont les cellules interstitielles du système nerveux. Ils constituent les différentes barrières du SNC et en maintiennent leurs homéostasies (membranes limitantes gliales superficielle, périventriculaire et périvasculaire (aussi appelée barrière hémato-encéphalique)), régulent l'équilibre osmotique et hydroélectrique, régulent la concentration synaptique en neurotransmetteur, isolent les nœuds de Ranvier, et servent de support structural,
- Les microgliocytes : ce sont les macrophages résidents du système nerveux ; ils détruisent les débris cellulaires et les pathogènes et sécrètent des molécules pro- et anti-inflammatoires,
- Les épendymocytes : ils forment l'épithélium monostratifié qui borde le système ventriculaire de l'encéphale où circule le LCS dont ils régulent le flux,
- Les gliocytes radiaux.

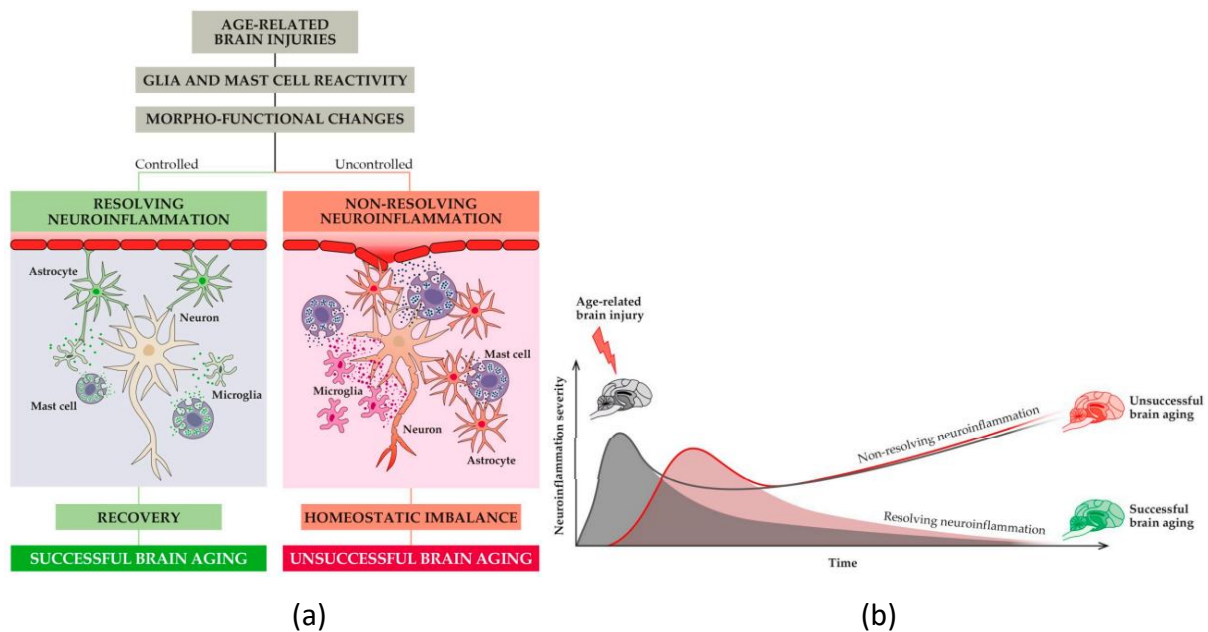


Figure 32 : Neuroinflammation et développement de démences. (a) Activation contrôlée et non-contrôlée des cellules immunitaires du SNC conduisant, respectivement, à un vieillissement normal ou à une dysfonction synaptique et vasculaire progressive à l'origine d'un déséquilibre homéostatique et à l'apparition de démences, (b) Neuroinflammation (courbe rouge) et microlésions cérébrales (courbe grise) dont les persistance conduisent à l'apparition de démences (Scuderi, Golini 2021)

2) Echelle macroscopique : les différentes structures du système nerveux

L'organisation de l'encéphale est comparable entre l'espèce humaine et l'espèce féline. L'encéphale est issu de la partie rostrale du tube neural qui se divise en cinq vésicules au cours du développement embryonnaire : le télencéphale, le diencéphale, le mésencéphale, le métencéphale et le myélocéphale. Le canal neural au sein de ces vésicules deviendra le système ventriculaire dans lequel circule le LCS.

D'un point de vue topographique, l'encéphale est divisé en trois parties : le cerveau, correspond au télencéphale et est constitué de deux hémisphères cérébraux, le tronc cérébral, composé du diencéphale/ mésencéphale/ partie ventrale du métencéphale/ myélocéphale et est de forme tubulaire, et le cervelet, correspond à la partie dorsale du métencéphale et est constitué de deux hémisphères cérébelleux et du vermis.

En conformation interne, le cerveau se divise en substance blanche et substance grise télencéphalique.

La SG télencéphalique s'organise en cortex cérébral, ou SG corticale, (composé du paléocortex, archicortex et néocortex) ainsi que des noyaux de la base, ou SG sous-corticale,

(composés du noyau caudé, du noyau lentiforme (globus pallidus et putamen), de la substance noire, du noyau sous-thalamique et du noyau accumbens).

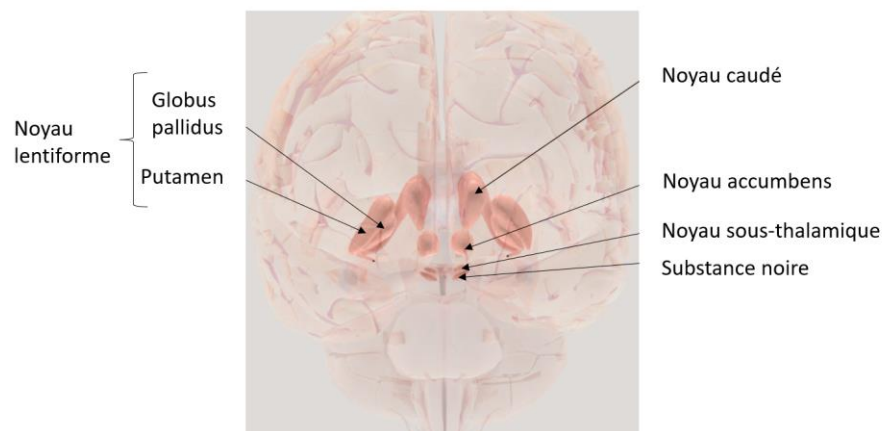


Figure 33 : Noyaux de la base en vue rostro-caudale de l'encéphale (image modifiée issue de www.brainfacts.org)

Chacun des trois cortex est constitué d'un nombre différent de couches cellulaires composées de neurones de 5 types : les cellules pyramidales, les cellules étoilées, les cellules de Martinotti, les cellules fusiformes et les cellules horizontales de Cajal.

Le néocortex des mammifères, composé de six couches de corps cellulaires neuronaux (dites respectivement moléculaire (I), granulaire externe (II), pyramidale externe (III), granulaire interne (IV), pyramidale interne (V), et polymorphe (VI)), forme des circonvolutions, ou gyri, séparées les unes des autres par des sillons, ou sulcis. Les Hommes et les chats sont qualifiés de mammifère gyrencéphaliques. L'archicortex est divisé en deux par le corps calleux, avec une partie dorsale (gyrus cingulaire) et une partie ventrale (hippocampe et gyrus denté), composé essentiellement de cellules pyramidales organisées en trois à quatre couches de cellules. Le paléocortex se compose de trois à cinq couches de corps cellulaires neuronaux.

La SB télencéphalique est composée d'axones de neurones formant des fibres d'association, des fibres de projection et des fibres commissurales. Les fibres commissurales relient le cortex d'un hémisphère à son controlatéral : la commissure du paléocortex forme la commissure rostrale, la commissure de l'archicortex forme le fornix, et la commissure du néocortex forme le corps calleux.

En conformation externe, la face médiale est formée du néocortex avec les lobes frontal, pariétal, temporal et occipital séparés du paléocortex par le sillon rhinal latéral. La

face basale, aussi appelée « lobe olfactif », est formée du paléocortex avec les bulbes olfactifs, les pédoncules olfactifs, les tubercules olfactifs, le gyrus diagonalis et le lobe piriforme.

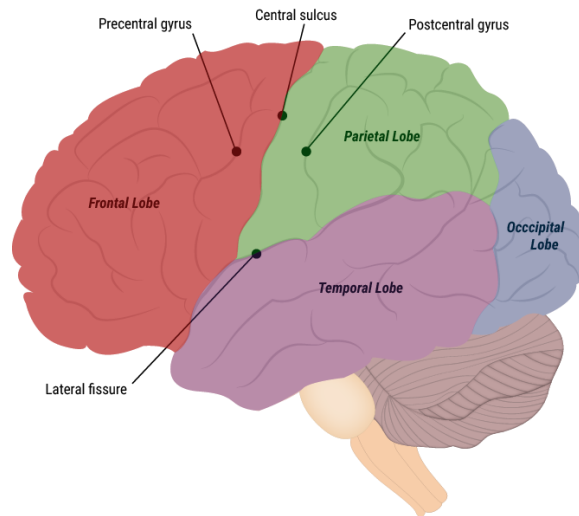


Figure 34 : Anatomie du néocortex en vue latérale (www.neuroanatomy.ca)

Le cervelet, centre de contrôle de la proprioception et de l'équilibre, est divisé en deux hémisphères, eux-mêmes divisés en lobes. La fissure uvulo-nodulaire sépare le lobe flocculo-nodulaire du reste du cervelet, lui-même divisé en lobe rostral et lobe caudal par la fissure primaire. Le cervelet présente de petites circonvolutions qui sont appelées lamelles cérébelleuses.

La conformation interne ressemble à celle du cerveau : il existe une SG, sous forme de cortex cérébelleux (avec une couche moléculaire, une couche piriforme ou de Purkinje et une couche granulaire) et de noyaux cérébelleux, et une SB., sous forme de corps médullaire et lames blanches.

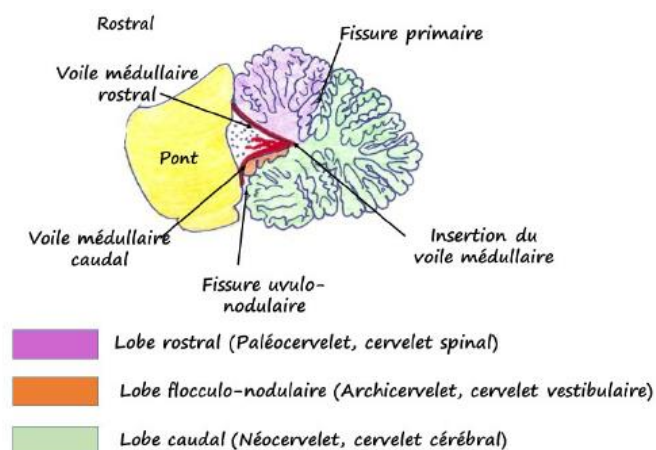


Figure 35 : Anatomie du cervelet en coupe sagittale (A. Deviers ENVT, 2019)

Les deux hémisphères cérébraux sont séparés par la fissure longitudinale, dans laquelle un repli de la dure-mère forme la faux du cerveau. Le cerveau est séparé du cervelet par la fissure transverse, dans laquelle un repli de la dure-mère forme la tente membranacée du cervelet.

L'ensemble des cavités à l'intérieur de l'encéphale, au sein desquelles circule le LCS, est appelé le système ventriculaire. On distingue deux ventricules latéraux, un dans chaque hémisphère, communiquant avec le IIIème ventricule par les foramens interventriculaires. Ce ventricule est relié au IVème ventricule par l'aqueduc mésencéphalique.

Le tissu nerveux du SNC est entouré de tissu conjonctif, les méninges, et est vascularisé. Les méninges sont les tuniques protectrices et nutritives du SNC. Elles sont composées de trois couches concentriques de tissu conjonctif : la pie-mère (couche interne), l'arachnoïde (couche intermédiaire) et la dure-mère (couche externe).

Parmi les régions précédemment décrites, certaines présentent un intérêt fondamental dans l'étude de la MA et du SDCF :

- L'hippocampe : formation des souvenirs et mémoire,
- Le cortex entorhinal : mémoire épisodique, cognition,
- Les noyaux de la base : programmation et contrôle des mouvements, cognition, humeur, comportements non moteurs.

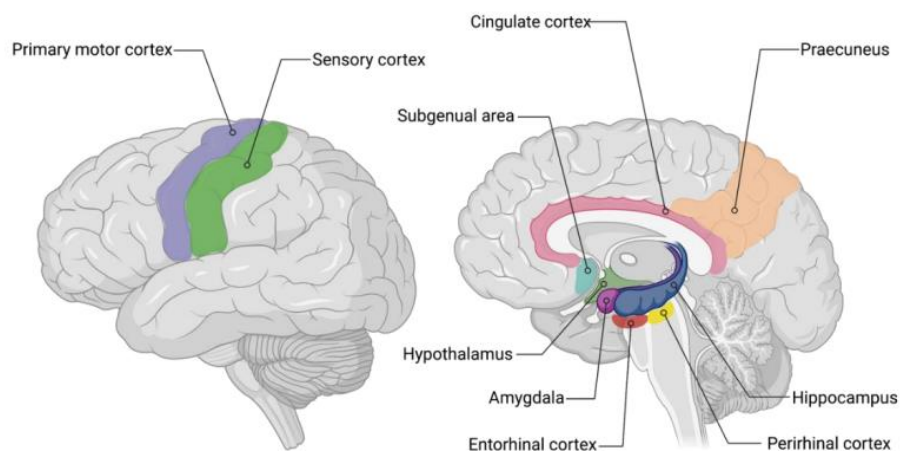


Figure 36 : Régions de l'encéphale affectées par la MA (van Oostveen, de Lange 2021)

II- Vieillesse physiologique du chat

L'encéphale de chats âgés présente un nombre réduit de cellules de Purkinje et d'autres neurones. Chez les chats, cette perte neuronale est plus évidente dans la couche moléculaire du cervelet chez les animaux de 12-13 ans que ceux de 2-3 ans. Les premières modifications qui surviennent dans le noyau caudé, dès l'âge de 6-7 ans, sont la perte neuronale et réduction du nombre de synapses. Le système cholinergique (qui régule l'attention et le traitement cognitif d'ordre supérieur) et le locus coeruleus (qui est le principal site de synthèse de la norépinéphrine/noradrénaline dans le cerveau et qui est responsable de l'excitation en période de stress) sont tous deux affectés chez les humains atteints de la MA. De plus, les chats âgés de 15 à 18 ans présentent une modification structurelle de la myéline, une dégénérescence axonale et une réduction marquée de la taille des neurones cholinergiques et de la longueur des dendrites dans le locus coeruleus, par rapport aux chats âgés de 2 à 3 ans. Ces anomalies, ainsi que d'autres déficits neuronaux, peuvent être à l'origine des altérations du cycle veille-sommeil des chats atteints. L'hippocampe (une zone essentielle pour l'apprentissage et la mémoire) est également touché. La perte neuronale est observée chez les chats de plus de 14 ans et est plus sévère lorsque des plaques d'A β et des dépôts de tau hyperphosphorylée sont présents.

III- Principes de la coloration histologique et immunohistochimique

Cette partie a pour but l'étude post-mortem des lésions encéphaliques provoquées par la MA et le SDCF par histologie et immunohistochimie. L'histologie est l'étude de la structure microscopique des tissus biologiques. Le tissu est d'abord plongé dans un liquide fixateur, puis enrobé dans de la paraffine, afin de réaliser des coupes d'environ 3 micromètres d'épaisseur, qui sont ensuite colorées. Lorsque les tissus présentent peu de contraste au microscope, des colorants peuvent être utilisés afin d'en faciliter l'étude. En histochimie, les colorants utilisés sont des réactifs chimiques. L'immunohistochimie est ainsi une technique d'histologie destinée à localiser des protéines sur une coupe de tissu biologique, par la détection d'antigènes au moyen d'anticorps. L'immunohistochimie exploite le fait qu'un anticorps se lie spécifiquement à des antigènes. Ces techniques jouent un rôle fondamental dans l'étude de la physiopathologie des maladies, dans le diagnostic post-mortem et dans l'évaluation thérapeutique.

1) Histologie chez l'Homme et chez le chat

Il existe différents colorants permettant d'étudier le SNC (Wheater, Young, Heath 2001). La coloration la plus classique est l'hémalun-éosine (HE). L'HE est une coloration constituée de deux colorants :

- L'hémalun : colorant basique donnant une couleur violette aux structures cellulaires acides ou basophiles. Il s'agit du noyau, des ribosomes libres et du réticulum endoplasmique granuleux (REG). La coloration du noyau varie toutefois en fonction de son activité cellulaire (euchromatine peu colorée lors de la transcription, hétérochromatine très colorée lors du repos cellulaire).
- L'éosine : colorant acide donnant une couleur rose aux structures cellulaires basiques ou éosinophiles. Il s'agit des mitochondries, du cytoplasme et des grains de neurosécrétion. L'HE présente toutefois des limites car elle ne permet pas de visualiser les expansions cytoplasmiques (dendrites et axones).

D'autres colorations histologiques peuvent être utilisées selon les composants cellulaires propres aux différentes cellules nerveuses que l'on souhaite mettre en évidence.

Les premières études réalisées par Aloïs Alzheimer en 1907, reprises par Gallyas et Braak, se basaient sur la technique histologique argentique ayant une haute sensibilité pour les structures argyrophiles et permettant la mise en évidence de structures fibrillaires extra- et intra-cellulaires correspondant respectivement aux plaques amyloïdes et aux DNFs.

La coloration de Nissl, ou coloration au Crésyl violet, est un colorant basophile permettant de mettre en évidence le noyau du neurone et son corps de Nissl de couleur bleue-violette.

La coloration par les métaux lourds, comme l'or, permettent de mettre en évidence les axones et les dendrites.

La coloration par la cyanine monochrome permet de mettre en évidence la myéline.

La coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS) permet de mettre en évidence les dépôts de lipofuscine (pigment cellulaire brun des débris moléculaires).

La coloration de Von Kossa permet de mettre en évidence les dépôts de calcium (signes de dégénérescence cellulaire).

Le Rouge Congo colore les feuillettes β des plaques amyloïdes en rouge à biréfringence verte en lumière polarisée. Cette coloration est utilisée en recherche mais n'a pas de rôle diagnostique.

La Thioflavine S permet également la coloration des feuillettes β .

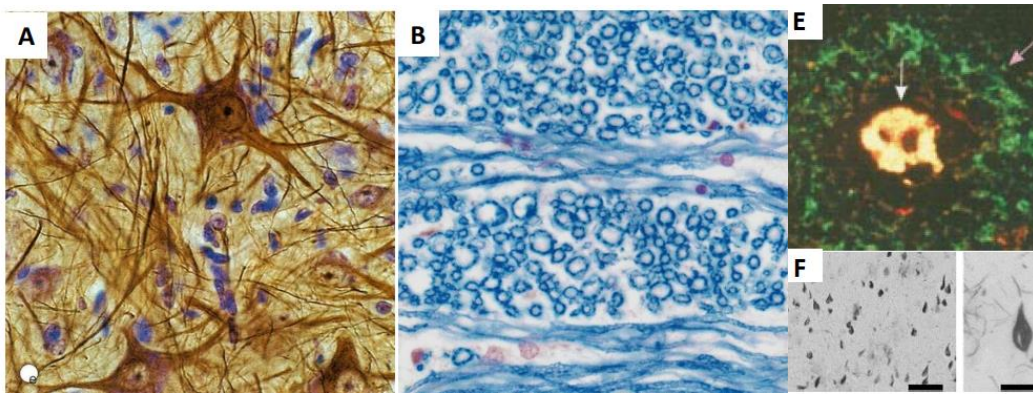


Figure 37 : Exemples de colorations du SNC. (A) Coloration à l'or et contre coloration au bleu de toluidine, (B) Coloration à la cyanine monochrome, (E) Coloration au Rouge Congo, (F) Coloration argentique

Ces colorations peuvent être utilisées chez l'Homme et chez le chat, même si actuellement l'HE est une des seules colorations histologiques faisant consensus chez le chat.

a. Substance grise

Comme vu précédemment, la SG est constituée des corps cellulaires neuronaux, des astrocytes protoplasmiques, des oligodendrocytes satellites, des microgliaocytes et de capillaires sanguins. Le Tableau 10 présente les caractéristiques de ces structures lors de coloration à l'HE.

Structure	Constituants	Morphologie	Coloration à l'HE	Image
Corps cellulaires neuronaux	Noyau (chromatine dispersée et nucléole bien visible)	Volumineux, sphérique	Basophile	
	Cytoplasme (riche en REG)	Aspect granuleux (corps de Nissl)	Basophile	

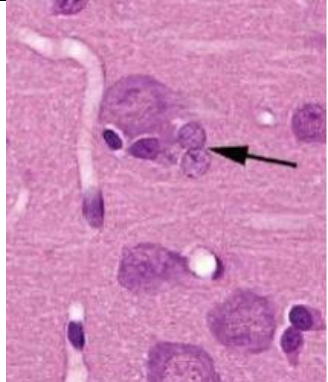
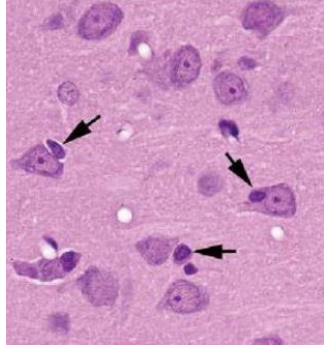
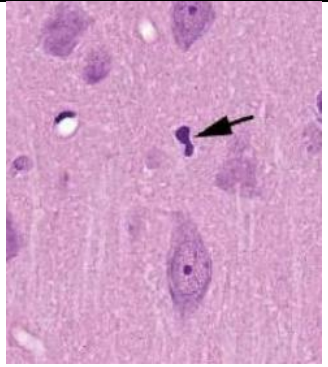
	Expansions cytoplasmiques	Non visible (neuropile)	Eosinophile	
Astrocytes proto-plasmiques	Noyau	Ovale, chromatine granulaire et nucléole peu à non visible	Basophile, pâle	
	Cytoplasme et expansions cytoplasmiques	Non visible (neuropile)	Eosinophile	
Oligodendrocytes satellites	Noyau (chromatine condensée)	Petit, sphérique	Basophile, foncé	
	Cytoplasme	Halo blanc autour du noyau	Absence de coloration	
	Expansions cytoplasmiques	Non visible (neuropile)	Eosinophile	
Microgliocytes	Noyau	Petit, cunéiforme	Basophile, foncé	
	Cytoplasme	Non visible (neuropile)	Eosinophile	

Tableau 10 : Diagnose des structures de la SG colorée à l'HE (Wheater, Young, Heath 2001; Garman 2011)

b. Substance blanche

Comme vu précédemment, la SB est composée de faisceaux d'axones, des astrocytes fibreux, des oligodendrocytes interfasciculaires, des microgliocytes et de capillaires sanguins. Le Tableau 11 présente les caractéristiques de ces structures lors de coloration à l'HE.

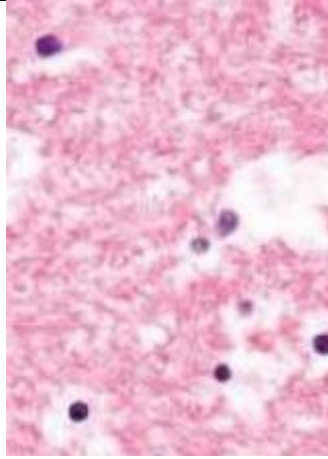
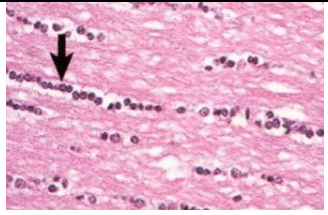
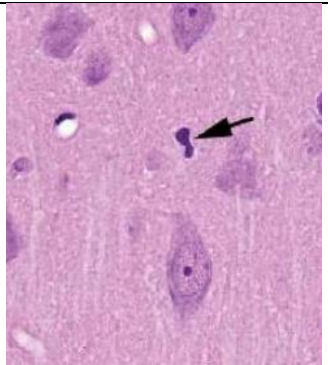
Structure	Constituants	Morphologie	Coloration à l'HE	Image
Faisceaux d'axones	Axone	Lignes ou disques	Eosinophile	
	Gaine de myéline	Manchon blanc	Absence de coloration (dissous par préparation)	
Astrocytes fibreux	Noyau	Ovale	Basophile	
Oligodendrocytes interfasciculaires	Noyau	Sphérique	Basophile	
	Cytoplasme	Halo blanc autour du noyau	Absence de coloration	
Microgliocytes	Noyau	Petit, cunéiforme	Basophile	

Tableau 11 : Diagnose des structures de la SB colorée à l'HE (Wheater, Young, Heath 2001; Garman 2011)

2) Immunohistochimie chez l'Homme

L'immunohistochimie est également très intéressante pour l'étude du SNC. Les protéines des neurofilaments permettent de mettre en évidence les expansions cytoplasmiques. Les protéines associées à la myéline, telle que la protéine basique de la myéline, en permettent la visualisation. La protéine gliale fibrillaire acide (PGFA) permet la mise en évidence des astrocytes (fibreux > protoplasmiques). La protéine de liaison au calcium

ionisé permet la mise en évidence des microglies. Des anticorps spécifiques permettent la mise en évidence du peptide A β et de la protéine tau.

a. Peptide A β

L'immunohistochimie est la méthode de référence pour identifier la protéine A β . Le Tableau 12 est une liste non exhaustive des anticorps utilisés dans la mise en évidence d'A β .

Anticorps	Cibles
6F3D	Protéine A β entière extracellulaire
4G8	APP (N-terminal ou C-terminal)
A11	Oligomères pré-fibrillaires A β 42

Tableau 12 : Liste des anticorps les plus utilisés dans la détection de la protéine A β

b. Protéine tau

Depuis les premières études immunohistochimiques associées à la MA en 1985, les techniques de détection de la protéine tau ont évoluées au cours du temps. Aujourd'hui de nombreux anticorps dirigés contre la protéine tau, ou contre certains de ses acides aminés, ont été identifiés. Le Tableau 13 est une liste non exhaustive de ces anticorps.

Anticorps	Cibles
Tau 5	Protéine tau entière
AT8	Ser199, Ser202, Thr205 (sites de phosphorylation lors de MA)
PHF1	Ser396, Ser404 (sites de phosphorylation lors de MA)
PHF9	Ser404
AT270	Thr181
AT180	Thr231
pT205	Thr205
AT100	Ser212, Thr214
P53	Ser315

RZ3	Thr231
CP13	Ser202
S214	Ser214

Tableau 13 : Liste des anticorps les plus utilisés dans la détection de la protéine tau

c. Recommandations selon le consensus NIA-AA de 2012

Le consensus du NIA-AA de 2012 a défini les méthodes de détections actuelles :

- Pathologie tau : immunohistochimie marquant la protéine tau (acceptable : coloration thioflavine S ou argentique),
- Pathologie amyloïde : immunohistochimie marquant les peptides A β (acceptable : coloration thioflavine S ou argentique).

3) Immunohistochimie chez le chat

Chez le chat, les anticorps permettant la mise en évidence des lésions associées au SDCF ne sont pas aussi nombreux mais il existe toutefois des marqueurs reconnus.

a. Peptide A β et A β 42

A β 1-40 n'est pas présent dans l'encéphale du chat vieillissant, comme vu précédemment. Les anticorps ciblant le fragment ne sont donc pas utilisables.

Les anticorps ciblant les plaques diffuses chez le chat âgé sont dirigés contre A β 17-24, A β 1-42 et A β 1-16 dans une moindre mesure (Head et al. 2005). A β 1-24 est le peptide qui a le plus tendance à s'accumuler lors de SDCF, ce qui fait de l'anticorps anti-A β 1-42, l'anticorps le plus adapté aux études immunohistochimiques.

b. Protéine tau et AT8

Comme chez l'Homme, les anticorps ciblant les acides aminés participant à l'hyperphosphorylation sont les plus utilisés dans le diagnostic du SDCF.

Certains sites de phosphorylation, présents chez l'Homme, n'existent pas chez le chat : Thr181 et Thr205. Cependant, certains sites de phosphorylation sont détectés chez le chat et chez l'Homme : Thr231, Ser422, Ser199, Ser202, Ser396 et Ser404 (Head et al. 2005).

En recroisant les données obtenues en humaine avec celles obtenues chez le chat, l'AT8 est un anticorps ciblant les sérines 199 et 202 ; et PHF1 est un anticorps ciblant les sérines 396 et 404. Ces deux anticorps peuvent ainsi être utilisés en immunohistochimie pour le diagnostic du SDCF. Les sérines 199 et 202 étant phosphorylées plus précocement que les sérines 396 et 404 lors du développement de la MA, l'AT8 est l'anticorps à favoriser.

IV- Lésions macroscopiques

L'examen gold standard de diagnostic de la MA et du SDCF est l'autopsie et l'analyse histopathologique de l'encéphale. Nous allons ainsi détailler les lésions macroscopiques et microscopiques mises en évidence chez les individus atteints dans l'espèce humaine puis dans l'espèce féline.

1) MA

Lors de l'autopsie des patients atteints de MA, il est en général difficile d'établir un diagnostic direct car l'encéphale ne présente pas de lésion macroscopique majeure. Des lésions majoritairement non spécifiques, présentes également en cas de vieillissement physiologique, peuvent être identifiées : diminution du poids de l'encéphale, amincissement cortical et dilatation des ventricules. L'évolution de ces lésions est toutefois plus marquée chez les individus atteints de MA (perte de poids de l'encéphale de 8-10% en 10 ans chez les individus atteints contre 2% chez les individus sains).

Dans certains cas de MA, des lésions plus spécifiques peuvent être identifiées. Une atrophie cérébrale est identifiée lors du vieillissement, mais touche principalement la SB lors de vieillissement normal et la SG (lobe frontal et lobe temporal médial, dont l'hippocampe, l'amygdale et le cortex entorhinal) lors de vieillissement avec MA (Salat, Kaye, Janowsky 1999). Les signes cliniques évoluent en corrélation avec la sévérité de l'atrophie. D'autres lésions macroscopiques peuvent orienter le diagnostic. Des pétéchies et des microhémorragies

peuvent être identifiées au niveau des lobes occipitaux et pariétaux lors d'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC).

2) SDCF

L'hémalun-éosine est le colorant de choix pour l'étude des lésions macroscopiques cérébrales chez le chat. L'atrophie cérébrale et la perte neuronale lors du vieillissement chez le chat sont toutefois moins détaillées dans la littérature que chez l'Homme.

La réduction du volume de l'encéphale est généralisée mais se caractérise principalement par une atrophie du cortex due à un amincissement de la couche corticale moléculaire par défoliation des dendrites. Un léger épaissement de la couche corticale granulaire par prolifération des astrocytes est identifié. L'atrophie concerne également les noyaux de la base. Une dégénération de la SB, une démyélinisation, une augmentation du volume des ventricules, une fibrose et/ou calcification méningée, des microhémorragies et des remaniements vasculaires surviennent également lors du développement de neuropathie dégénérative chez le chat (Gunn-Moore et al. 2007; Landsberg, Denenberg, Araujo 2010; Zhang et al. 2006).

3) Bilan et discussion

Bien que des similitudes lésionnelles soient identifiées à l'échelle macroscopique, il est difficile de déterminer si les lésions macroscopiques observées chez le chat sont dues au SDCF ou au vieillissement normal. Une comparaison des lésions microscopiques est alors à réaliser. En effet, l'apparition des signes cliniques de la MA et du SDCF semble corrélérer à l'apparition des plaques amyloïdes et de DNFs.

V- Lésions microscopiques

Comme nous l'avons vu, la MA et le SDCF sont caractérisés par deux types de lésions : les plaques amyloïdes et les DNFs. Ces dépôts ont des aspects histologiques et immunohistochimiques variables.

1) MA

La MA est une maladie neurodégénérative caractérisée par trois phénomènes pathologiques majeurs : la présence de plaques séniles, la présence de DNFs et une perte neuronale.

a. Amyloïdopathie

Chez l'Homme, les peptides A β polymérisent pour former différents types de plaques amyloïdes. Les plaques amyloïdes humaines sont ainsi divisées en trois catégories, selon leur morphologie, leur richesse en fibrilles des feuillet β , ... (Brellou 2005) :

- Les plaques diffuses : dépôts amorphes de peptide A β (A β 42 majoritaire) ne formant pas de feuillet β , aux contours mal définis et plus larges que les autres plaques amyloïdes. Elles ne se colorent donc ni au Rouge Congo ni à la Thioflavine S. Elles peuvent être observées chez des patients ne présentant pas de trouble cognitif.
- Les plaques circonscrites ou denses : accumulation de peptides A β (A β 40 et A β 42) en feuillet β . Ces dépôts réagissent au Rouge Congo et à la Thiofavine S. Ce sont les plus fréquentes chez l'Homme.
- Les plaques neuritiques : il s'agit de plaques denses avec un noyau central amyloïde fibrillaire qui est, à la différence des plaques circonscrites, entouré de neurites (dendrites ou axones) dystrophiques et de gliocytes réactionnels, associées à une perte synaptique.

Des dépôts amyloïdes peuvent également infiltrer la paroi des vaisseaux sanguins cérébraux et méningés. On parle alors d'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC). Ces dépôts fibrillaires, majoritairement constitués d'A β 40, réagissent au Rouge Congo. Les parois sont alors fragilisées, pouvant conduire à une hypoperfusion, une ischémie, voire des microhémorragies. L'AAC touche environ 70 à 80% des individus atteints de MA (Attems, Jellinger, Lintner 2005).

Les lésions d'amyloïdopathies se propagent dans l'encéphale des patients atteints de MA selon un schéma particulier de façon répétable et antérograde. Le pattern actuellement reconnu a été décrit par Thal en 2002 et comporte 5 phases (Thal et al. 2002) :

- Phase 1 : les lésions se développent dans le néocortex,
- Phase 2 : les lésions se propagent à l'allocortex dont le cortex entorhinal, le cingulum, les amygdales et l'hippocampe,
- Phase 3 : les lésions s'étendent aux noyaux du diencephale, du striatum et prosencéphale basal,
- Phase 4 : les lésions atteignent la SG du tronc cérébral dont le noyau rouge, la substance noire, la formation réticulée et les collicules,
- Phase 5 : les lésions atteignent enfin le pons, les noyaux du raphé et le locus coeruleus.

Les phases 1 à 3 correspondent à un vieillissement normal ou un stade pré-clinique asymptomatique. Les phases 4 et 5 sont des stades symptomatiques avec apparition de signes de démence.

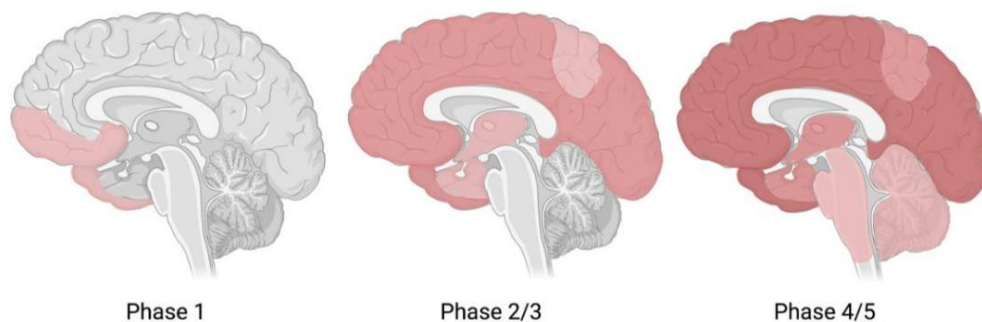


Figure 38 : Pattern de propagation des lésions amyloïdes dans l'encéphale humain (van Oostveen, de Lange 2021)

Les dépôts amyloïdes lors d'AAC suivent un pattern différent. Ils se forment dans la média (couche intermédiaire) des vaisseaux leptoméningés du lobe occipital principalement. Ils se propagent ensuite dans l'intima (couche interne) et l'adventice (couche externe), voire jusqu'au neuropile adjacent.

b. Tauopathie

Chez l'Homme, la polymérisation des protéines tau hyperphosphorylées peut prendre différentes formes, modifiant ainsi l'aspect microscopique des neurones selon le stade d'évolution de la pathologie :

- Stade pré-DNF : neurones avec protéines tau hyperphosphorylées non polymérisées dans le cytoplasme.
- Stade DNF : neurones avec protéines tau hyperphosphorylées polymérisées en filaments hélicoïdaux appariés et filaments droits dans le cytoplasme. L'accumulation de filaments peut se faire dans le corps cellulaire ou bien dans les neurites. Dans les axones ou dendrites, si elle s'effectue à distance des plaques amyloïdes, on parle de filaments du neuropile ; si elle s'effectue autour des plaques amyloïdes, on parle de neurites dystrophiques.
- Stade DNF fantôme : forme dégénérée du stade DNF avec filaments hélicoïdaux appariés extracellulaires.

La neurodégénérescence se caractérise au niveau microscopique par des lésions de dégénérescence cellulaire. Le noyau présente un tassement réversible de la chromatine en périphérie de la membrane nucléaire (hyperchromatose marginale). Lorsque les lésions s'aggravent, la chromatine nucléaire se condense de façon irréversible. Le noyau devient un bloc amorphe très basophile (pycnose). Les lésions du cytoplasme sont nombreuses (dilatation, vésiculation, dissociation, éclatement, calcification, ...) et peuvent toucher tous les constituants cytoplasmiques tels que les mitochondries, l'appareil de Golgi, les ribosomes, ...

Les lésions de tauopathies se distribuent et se propagent dans l'encéphale des patients atteints de MA selon un modèle spatio-temporel particulier. Le modèle actuellement reconnu a été décrit par Braak pour la première fois en 1991 et comporte 6 stades (Braak et al. 2006) :

- Stade I : les lésions se développent dans la région transentorhinale, les noyaux sous-corticaux dont le locus coeruleus sont les plus précocement altérés,
- Stade II : les lésions s'étendent à l'allocortex limbique par la région entorhinale dont les cornes d'Ammon de l'hippocampe (CA1 et CA2),
- Stade III : les lésions s'étendent au néocortex des gyri fusiforme et lingual avec aggravation des lésions du stade II (atteinte de CA3 et CA4),
- Stade IV : les lésions se propagent en profondeur du néocortex et atteignent les amygdales, le thalamus et le claustrum,

- Stade V : les lésions s'étendent au néocortex frontal, latéral et occipital, avec atteinte du cortex secondaire,

- Stade VI : les lésions atteignent tout le néocortex, avec atteinte du cortex primaire.

Les stades I et II correspondent à des stades pré-cliniques asymptomatiques. Le stade III correspond à un stade prodromique ou MCI. Les stades IV, V et VI correspondent aux stades de démences respectivement légère, modérée et sévère.

Il existe des cas atypiques ne suivant pas la propagation de Braak.

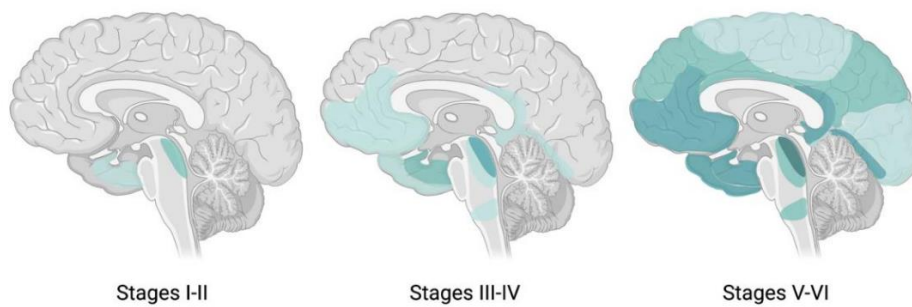


Figure 39 : Pattern de propagation des lésions de tauopathie dans l'encéphale humain (van Oostveen, de Lange 2021)

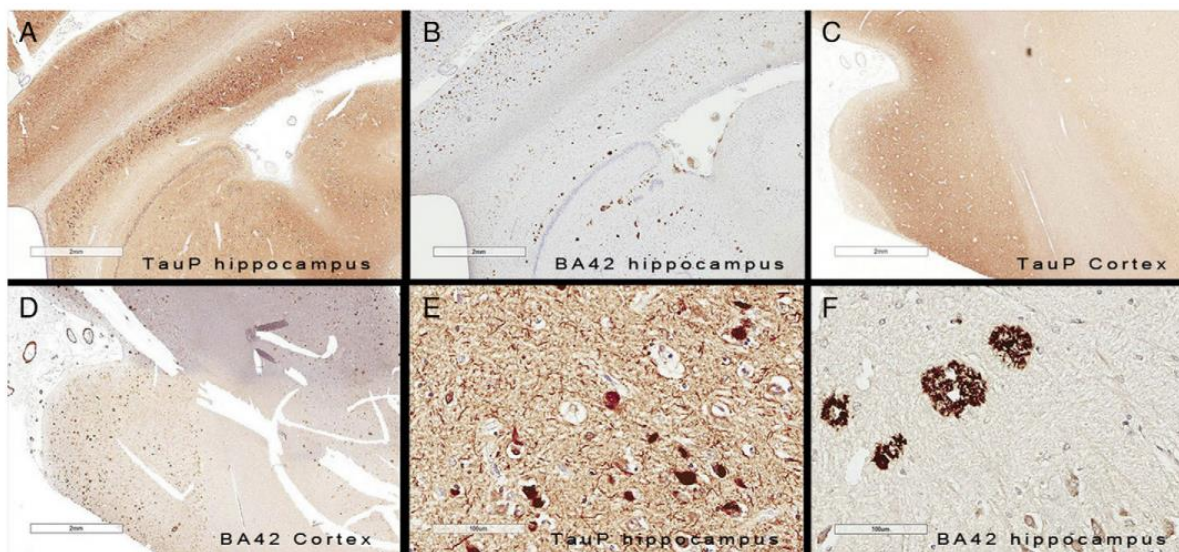


Figure 40 : Plaques amyloïdes Aβ42 et DNFs chez des individus atteints par la MA. (E) et (F) sont des images au grossissement supérieur de (A) et (B) respectivement montrant les DNFs en (E) et les plaques séniles en (F) (Nuovo et al. 2017)

c. Perte neuronale et gliose

En parallèle des lésions d'amyloïdopathie et de tauopathie, une perte neuronale se met en place due à l'accumulation de plaques amyloïdes et de DNFs.

Dans l'encéphale humain adulte, de nouveaux neurones sont générés tout au long de la vie dans la zone subventriculaire et le gyrus denté ; ce processus est communément appelé neurogenèse. La régulation ou la modulation de la neurogenèse comprend diverses voies intrinsèques (voies de transduction du signal et voies de modulation épigénétique ou génétique) ou extrinsèques (modulation des facteurs de croissance métaboliques, voies vasculaires et voies du système immunitaire). Une altération de la neurogenèse est rapportée dans la MA, dont le mécanisme exact de dysrégulation de la neurogenèse n'a pas été complètement élucidé. Cependant, il a été démontré que la neuroinflammation lors de MA, par la présence de divers composants inflammatoires (tels que des cellules immunitaires, des cytokines ou des chimiokines) altère la neurogenèse et joue un rôle dans la régulation de la survie, de la prolifération et de la maturation des cellules souches neurales (Sung et al. 2020). Ces pertes sont également causées par la synapto-toxicité des oligomères solubles A β en corrélation avec le nombre de filaments hélicoïdaux appariés et par les protéines tau hyperphosphorylées cytoplasmiques. En effet, les plaques A β sont entourées par des oligomères A β solubles et une perte synaptique d'environ 50 μ m, marquée par une perte des marqueurs pré- et post-synaptiques. Etant donné le nombre élevé de plaques A β chez les patients atteints de MA, la perte synaptique totale est considérable. A cela, s'ajoute une perte synaptique d'environ 25% dans le neuropile. De plus, les patients atteints de MA présentent également une réduction du nombre de neurites (Knopman et al. 2021).

La perte neuronale est mise en évidence au niveau des lobes frontal, temporal, pariétal, du cortex entorhinal, du gyrus denté, de l'hippocampe, de l'amygdale, du locus coeruleus et du noyau du raphé. Le pattern de propagation de la perte neuronale suit approximativement le pattern de propagation des DNFs de Braak. De même, la perte synaptique peut également être mise en évidence par immunohistochimie. Elle suit de même le pattern de propagation de Braak. Cette perte synaptique est corrélée à l'atteinte cognitive et à l'évolution clinique de la démence.

Les pertes neuronales et synaptiques sont à l'origine de l'atteinte des systèmes de neurotransmetteurs et donc de l'apparition de certains des signes cliniques de la MA.

Le système cholinergique, médié par l'acétylcholine, joue un rôle dans les processus mnésiques, la cognition, le sommeil et la motricité. Le cortex, l'hippocampe et le cerveau

antérieur basal, dont le noyau basal de Meynert, sont majoritairement innervés par le système cholinergique et sont atteints par la perte neuronale et synaptique comme vu précédemment, à l'origine d'une diminution du nombre de récepteurs nicotiques ($\alpha 4$ et $\alpha 7$ principalement), et muscariniques dans une moindre mesure (M2 pré-synaptique principalement) (Ferreira-Vieira et al. 2016).

Le système glutaminergique, médié par le glutamate, joue un rôle dans les performances mnésiques et la motricité. Dans l'encéphale, 40% des synapses sont glutaminergiques. La quantité en glutamate est ainsi attentivement contrôlée par les échanges métaboliques neuronaux, les astrocytes et les cellules endothéliales. Une diminution de neurones glutaminergiques est rapportée dans l'hippocampe. Une diminution des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), AMPA (acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique) et kaïnate engendre une diminution de la recapture du glutamate et donc une augmentation du taux de glutamate synaptique, qui serait neurotoxique (Conway 2020).

Le système GABAergique, médié par la GABA, joue un rôle d'inhibiteur et donc de régulateur des neurotransmissions. La GABA représente 10% des neurotransmetteurs de l'hippocampe. Lorsque l'hippocampe est atteint les taux de GABA et de récepteurs GABA_A à GABA_C sont diminués. La régulation synaptique des autres systèmes est ainsi altérée (Calvo-Flores Guzmán et al. 2018).

Le système dopaminergique, médié par la dopamine, joue un rôle dans l'éveil, la vigilance, la cognition, l'agression, les émotions, la motricité et le plaisir. Les neurones dopaminergiques sont principalement situés dans le mésencéphale par différentes voies : la voie nigro-striatale, de la substance noire au striatum, impliquée dans la motricité, et la voie méso-cortico-limbique, de l'aire tegmentale ventrale au cortex ou au striatum ventral, impliquée dans l'éveil, la vigilance, la cognition, l'agression, les émotions et le plaisir. La voie tuberculofundibulaire est minoritaire et impliquée dans l'inhibition de la prolactine. Lors de MA, la voie nigro-striatale est épargnée. Les récepteurs D1 à D4 sont atteints dans le cortex frontal, le cortex temporal et l'hippocampe lors de MA (Jl et al. 2011).

Le système sérotoninergique, médié par la sérotonine, joue un rôle dans l'humeur, le comportement alimentaire et sexuel, l'agressivité, le sommeil, les émotions et les processus mnésiques. L'atteinte du système sérotoninergique joue un rôle majeur dans l'exacerbation du comportement d'agressivité présent chez certains patients. Lors de MA la production par les noyaux du raphé, la libération et la recapture par le cortex entorhinal sont affectées (Zarros, Kalopita, Tsakiris 2005).

Le système noradrénergique, médié par la noradrénaline, joue un rôle dans l'éveil, l'humeur, l'attention, la locomotion et la mémoire. La noradrénaline étant synthétisée dans le locus coeruleus grâce à la dopamine qui est son précurseur, le système noradrénergique est donc atteint lorsque le système dopaminergique l'est. La perte neuronale du locus coeruleus liée à l'accumulation de DNFs, associée à une diminution des récepteurs $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$ et $\beta 3$, est impliquée dans la MA par déficit en noradrénaline. Ce déficit est toutefois limité grâce à un phénomène de compensation (Phillips et al. 2016).

Enfin, ces systèmes travaillant en synergie, le dysfonctionnement sévère d'un des systèmes peut entraîner le dysfonctionnement d'autres systèmes.

En parallèle de la perte neuronale, une gliose ou activation gliale se met en place du fait de la présence d'un environnement inflammatoire chronique lors du développement de MA. Une augmentation des astrocytes réactionnels et des microglies est observée dès le stade de MCI. Le nombre d'astrocytes augmente autour des plaques, participant à la formation des plaques neuritiques, alors qu'il diminue dans le reste de la névroglie. Le peptide $A\beta$ aurait un rôle activateur dans l'hyperréactivité gliale et, inversement, l'activité gliale faciliterait le dépôt d' $A\beta$. Cependant, si l'évolution de peptides $A\beta$ présente un plateau, l'hyperréactivité gliale est linéaire et son évolution est parallèle à celle des DNFs, et semblerait ainsi également liée à la protéine tau. Cette gliose est principalement corticale (couche II, III et V) et touche davantage la SG que la SB. L'insulinorésistance du SNC, qui se développe lors de démence, est associée à des taux d'inflammation supérieurs et donc à des dysfonctions neuronales exacerbées. (De Sousa 2022; Wang et al. 2022; Beach, Walker, McGeer 1989).

Il existe des dynamiques complexes et non linéaires entre l'homéostasie d' $A\beta$ et le système cholinergique du mésencéphale, une des structures la plus précocement dégénérée lors de MA. Des études neuropathologiques et de neuroimagerie menées chez des adultes âgés en bonne santé ont rapporté des corrélations entre l'augmentation de l'activité de la BACE1, l'accumulation d' $A\beta$ avec atrophie du mésencéphale et la perte de connectivité fonctionnelle. Les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine (principalement de type M1 ; dans une moindre mesure, de type M3) peuvent réguler à la baisse les voies amyloïdogènes et génératrices de tau. Les agonistes M1 peuvent agir comme des activateurs de la protéine

kinase C (PKC), qui, à son tour, active l' α -sécrétase, en régulant à la hausse l'ADAM17 (également appelée enzyme de conversion du TNF- α ou TACE).

L'excitotoxicité du glutamate est considérée comme l'un des principaux mécanismes moléculaires de la neurodégénérescence dans la MA. L'interaction entre les agrégats A β et la neurotransmission glutamatergique est un événement critique possible d'altération de la transmission synaptique, et de la plasticité, induite par A β associée aux déficits cognitifs. Les complexes A β peuvent favoriser la dérégulation des récepteurs ionotropes du glutamate (NMDAR et AMPAR) de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et, dans une moindre mesure, (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique) (AMPA). Dans la maladie d'Alzheimer, l'altération de la transmission synaptique et de la plasticité est partiellement due à une perte d'homéostasie des récepteurs AMPA. La surexpression d'APP et les concentrations élevées d'oligomères A β solubles sont associées à la régulation négative des sous-unités GluA1/2 des récepteurs AMPA et à l'altération de la plasticité synaptique, donc aux déficits cognitifs (Hampel et al. 2021).

d. Dommages oxydatifs

Au cours du vieillissement, une augmentation de la production de radicaux libres est démontrée, provoquant des dommages oxydatifs protéiques, lipidiques et nucléotidiques par diminution des mécanismes de défense pouvant conduire à un dysfonctionnement neuronal et à la mort cellulaire. Les mitochondries sont les principales sources de radicaux libres (Batic, Larsson 2013).

L'efficacité des systèmes antioxydants diminue avec l'âge mais aussi lors du développement de la MA. En effet, une accumulation des produits d'oxydation des protéines dans le cortex frontal et une diminution de l'activité enzymatique sensible à l'oxydation comme la glutamine synthétase est démontrée (Skoumalova et al. 2003; Smith et al. 1991). Une diminution des acides gras polyinsaturés et une augmentation des acides gras monoinsaturés sont également rapportées dans l'hippocampe, l'amygdale et le gyrus parahippocampique ainsi que dans le LCS (Markesbery, Carney 2006). Les produits d'oxydation de l'ADN mitochondrial et nucléaire sont aussi présents dans le cerveau de patients atteints de MA, notamment le 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine qui est augmenté dans le LCS (Markesbery, Carney 2006).

Le peptide A β serait impliqué par son action oxydative, possiblement dépendante de la structure primaire du peptide et de la présence de certains acides aminés comme la méthionine 35 (Varadarajan et al. 2000). De plus, les marqueurs de stress oxydatif sont liés à la présence de forme amyloïde fibrillaire et non aux plaques diffuses (Matsuoka et al. 2001). Le peptide A β jouerait donc un rôle important dans les dommages oxydatifs que subissent les neurones dans la MA. Ainsi, un traitement antioxydant sur le long terme permettrait d'améliorer les capacités cognitives chez les mammifères en termes d'apprentissage et de mémoire (Christie, Opii, Head 2009).

2) SDCF

a. Amyloïdopathie

Chez le chat, la coloration à l'HE et les colorations argentiques ne permettent pas la mise en évidence des lésions neurodégénératives microscopiques chez des animaux atteints ou non de signes cliniques neurologiques (Bradshaw, Pearson, Gruffydd-Jones 2004; Brellou 2005; Head et al. 2005).

Les recherches se sont donc orientées vers l'immunohistochimie afin d'identifier les lésions à l'origine du SDCF.

Différentes études ont confirmé que les seules plaques amyloïdes mises en évidence par immunohistochimie chez le chat sont diffuses, et présentes en quantité supérieure par rapport à l'Homme et au chien, ne contenant pas de neurite dégénératif identifié (Brellou 2005; Gunn-Moore et al. 2006; Fiock et al. 2020; Sordo et al. 2021).

L'A β est une espèce peptidique à longue durée de vie qui, une fois déposée dans l'espace extracellulaire, peut s'isomériser spontanément et subir un changement de conformation conduisant à une nouvelle agrégation. L'A β isomérisé a été observé dans le cerveau humain et canin, mais n'a pas été observé dans le cerveau félin âgé (Gunn-Moore et al. 2007).

Les singes, les chiens, les ours, les chameaux, les chevaux, dont la séquence A β est identique à celle des humains, développent spontanément des plaques diffuses mais ne développent pas de DNF. Il a été montré que la quantité d'A β 42 intraneuronal est inversement proportionnelle à la progression des plaques diffuses, suggérant que la quantité d'A β soluble intraneuronal est en équilibre avec la quantité d'A β insoluble extraneuronal fibrillaire. De plus, la quantité d'oligomères A β présents dans le cerveau est inversement proportionnelle à la

sévérité des plaques diffuses chez ces animaux. Il a donc été proposé que les plaques séniles soient formées pour séquestrer les oligomères A β toxiques, prévenant ainsi les pathologies induites par les oligomères A β . Chez les chats, en revanche, l'étape de formation des plaques séniles est différente et, par conséquent, les tauopathies apparaîtraient peu de temps après la formation des oligomères A β (Chambers et al. 2015).

En 2020, une étude post-mortem réalisée sur une cohorte de 32 chats âgés de 1 à 22 ans a montré que la coloration avec l'anticorps anti-A β ciblant l'épitope 6E10 était positive chez 27 des 28 chats de plus de 14 ans, et négative chez tous les chats de moins de 14 ans. La coloration était prédominante dans les couches corticales IV et VI (mentionnées Partie 2 : I-) avec une extension au niveau de l'hippocampe, chez 9 animaux sans corrélation avec l'âge, et au niveau des noyaux de la base (Fiock et al. 2020).

Dans une autre étude de 2005, sur 14 chats de 7 à 21 ans, la coloration s'est fixée sur les différentes couches corticales, épargnant le cervelet et le tronc cérébral (Brellou 2005).

En 2006, une étude, sur 19 chats de 4 mois à 14 ans, a montré que seules les couches profondes du cortex uniquement (frontal majoritairement) étaient positives à la coloration, épargnant le cervelet, le tronc cérébral et la moelle spinale (Gunn-Moore et al. 2006).

Pour Chambers, les dépôts A β ne se retrouvent que chez des chats de plus de 8 ans par immunohistochimie avec anticorps anti-A β 42 et se localisent au niveau du cortex cérébral et des cornes CA1 à CA3 de l'hippocampe (Chambers et al. 2015).

Une étude sur 8 animaux de plus de 16 ans conduite avec une évaluation clinique (questionnaire de Head de 2005) a montré des plaques larges et diffuses colorées par l'anticorps anti-A β 42 au niveau du cortex entorhinal et du gyrus denté (zone terminale de projection des neurones de la couche I du cortex entorhinal) chez 4 des 5 animaux présentant des signes (Head et al. 2005).

En 2021, une étude sur 55 chats, de race ou non, femelles ou mâles, stérilisés ou non, de 2 à 25 ans dont 10 chats avec SDCF diagnostiqué (dont 8/10 chats >15 ans et 2/10 entre 11 et 14 ans), montre des dépôts A β extracellulaires diffus chez le chat âgé et localisés dans le cortex mais intracytoplasmiques chez le jeune chat (de 3 à 6 ans). Le pourcentage de chat présentant des dépôts dans le cortex, principalement pariétal et occipital, diminue avec l'âge. A l'inverse, le pourcentage de chat présentant des dépôts dans l'hippocampe, le locus coeruleus, et le cervelet, augmente avec l'âge. La SG est plus atteinte que la SB. Ce phénomène se retrouve chez l'Homme au cours de l'évolution des stades de Braak. Au cours des premiers stades, l'A β

intracytoplasmique est exprimé à de faibles concentrations et ne produit pas de dommages significatifs. Cependant, au fur et à mesure que les individus vieillissent, l'A β continue à s'accumuler jusqu'à ce qu'il atteigne des concentrations plus élevées qui deviennent toxiques. De fortes concentrations intracytoplasmiques d'A β sont causées par un dysfonctionnement des mitochondries et du cytosquelette, ainsi qu'à des altérations synaptiques. En outre, lorsqu'un neurone meurt, l'A β est libéré dans l'espace extracellulaire, où il peut favoriser une nouvelle accumulation d'A β (Sordo et al. 2021).

En définitif, les études s'accordent ainsi pour affirmer la présence de dépôts A β au niveau du cortex (malgré un désaccord persistant sur les couches atteintes) avec extension au niveau de l'hippocampe, épargnant le cervelet et le tronc cérébral. La comparaison de plusieurs études a ainsi permis d'affirmer que les lésions d'amyloïdopathie sont plus à même de se développer chez le chat âgé (>8-10 ans) mais les prévalences selon l'âge, la localisation des lésions, leur propagation et leur corrélation clinique sont à développer.

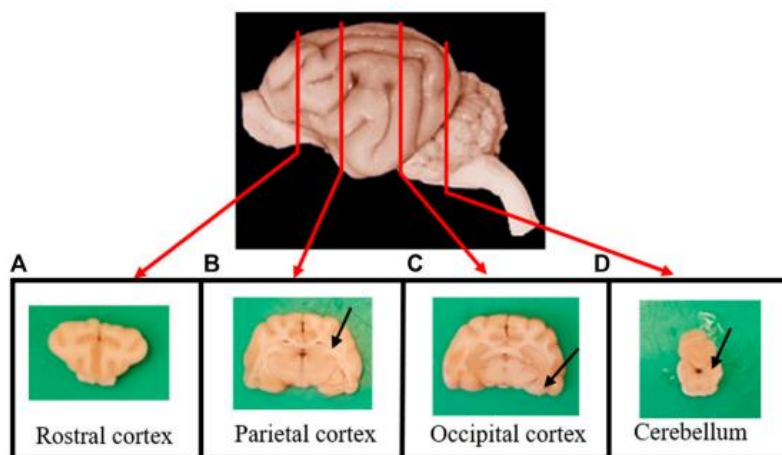


Figure 41 : Coupes transverses de l'encéphale et localisation des lésions d'amyloïdopathie. (A) Cortex rostral, (B) Cortex pariétal avec mise en évidence de l'hippocampe par une flèche, (C) Cortex occipital avec mise en évidence du cortex entorhinal par une flèche, (D) Cervelet avec mise en évidence du locus coeruleus par une flèche (Sordo et al. 2021)

L'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) chez le chat se caractérise par l'accumulation de dépôts amyloïdes dans les vaisseaux sanguins cérébraux et méningés ainsi que l'apparition de microhémorragie ou infarcti dans les vaisseaux périventriculaires (Landsberg, Denenberg, Araujo 2010). Leur quantité évolue avec l'âge. La présence d'AAC dans les vaisseaux sanguins méningés a toutefois récemment été remise en cause (Takahashi et al. 2022). Le Rouge Congo colore les lésions d'AAC chez les chats âgés uniquement (Brellou 2005). A β 40 est identifié dans

les lésions d'AAC des vaisseaux sanguins cérébraux, et A β 43, dans les artérioles et capillaires cérébraux (Head et al. 2005; Takahashi et al. 2022).

Concernant le lien entre A β et tau, il existe des cas de dépôts A β sans DNF mais aucun cas de DNF sans A β n'est rapporté (Chambers et al. 2015), hormis un unique cas en 2019 chez un chat présentant des DNFs sans dépôt amyloïde (Poncelet et al. 2019).

b. Tauopathie

Une intense immunoréactivité neuronale est mise en évidence liée à la présence de tau hyperphosphorylé dans le cytoplasme des neurones et au niveau des neurites, ainsi que dans les oligodendrocytes. Les lésions mises en évidence correspondent uniquement à des pré-DNFs : aucun DNF mature n'a été identifié (Gunn-Moore et al. 2006; Head et al. 2005). L'expression des patterns des isoformes tau 3R ou 4R varient selon l'espèce et l'âge. Chez les humains et les chats, seul 3R est exprimé chez le fœtus alors que 3R et 4R sont exprimés chez l'adulte ; contrairement aux souris qui expriment 3R chez le fœtus et 4R chez l'adulte et ne développent pas de DNF. Ainsi l'expression conjointe de 3R et 4R semble être un pré-requis au développement des DNFs (Chambers et al. 2015).

De plus, grâce à l'anticorps AT8 ciblant les sérines 202 et 205, une agrégation de la protéine tau au niveau de l'hippocampe et du cortex entorhinal a été mise en évidence chez 4 chats de plus de 14 ans. Chez un chat de 22 ans de l'étude, les pré-DNFs ont été identifiés dans la totalité du néocortex (Fiock et al. 2020). Cependant, aucun score de corrélation clinique n'a été réalisé dans cette étude et les encéphales ont été conservés dans du formol jusqu'à 7 ans pour certains, causant certaines altérations structurelles.

Pour Chambers, les lésions se localisent dans le cortex entorhinal, l'hippocampe et le locus coeruleus (Chambers et al. 2015).

Pour Head, les structures touchées sont la corne CA1 de l'hippocampe, le subiculum et le cortex entorhinal et parahippocampique (couches II et V). Par Western blot, il a été montré que la protéine tau féline partage un grand nombre d'épitopes avec la protéine tau humaine que l'on trouve chez les individus atteints de MA. Cependant, il est possible qu'il existe des différences de séquence significatives entre la protéine tau humaine et féline, ce qui pourrait modifier les épitopes reconnus par les anticorps utilisés ou bien empêcher la protéine tau

féline d'adopter une conformation anormale. Des différences dans l'hyperphosphorylation de la protéine tau humaine et féline ont également été observées, notamment l'absence de phosphorylation sur Thr181 et Thr205 (Head et al. 2005).

La protéine tau normale est intranucléaire et intracytoplasmique chez les chats et présente dans tout l'encéphale sous deux isoformes : 3R et 4R. La protéine tau hyperphosphorylée est intranucléaire chez le jeune (de 3-6 ans). La proportion de chat présentant la protéine tau hyperphosphorylée intranucléaire diminue avec l'âge dans le cortex et augmente avec l'âge dans locus coeruleus. La proportion de chat présentant la protéine tau hyperphosphorylée intracytoplasmique ou pré-DNF augmente avec l'âge. La SG est plus atteinte que la SB (Sordo et al. 2021).

La présence de tau intranucléaire est signalée dans le cerveau des patients atteints de la MA, et diminue significativement dans l'hippocampe et le cortex jusqu'à disparaître complètement aux stades avancés de la maladie. Selon l'hypothèse de la cascade amyloïde, les dépôts d'A β pourraient favoriser une phosphorylation anormale de la protéine tau, altérant sa translocation vers le noyau et entravant la protection de l'ADN (Sordo et al. 2021).

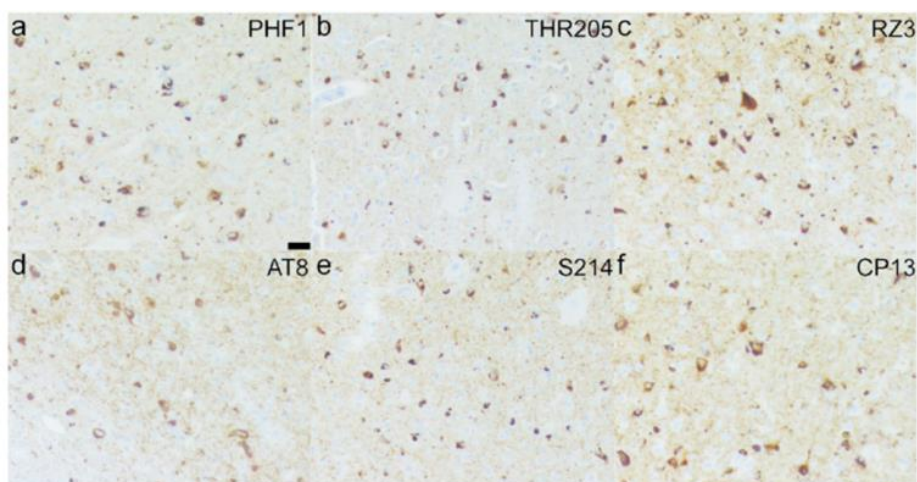


Figure 42 : Agrégation de protéine tau phosphorylée mise en évidence dans un cerveau de chat âgé par différents anticorps (Fiock et al. 2020)

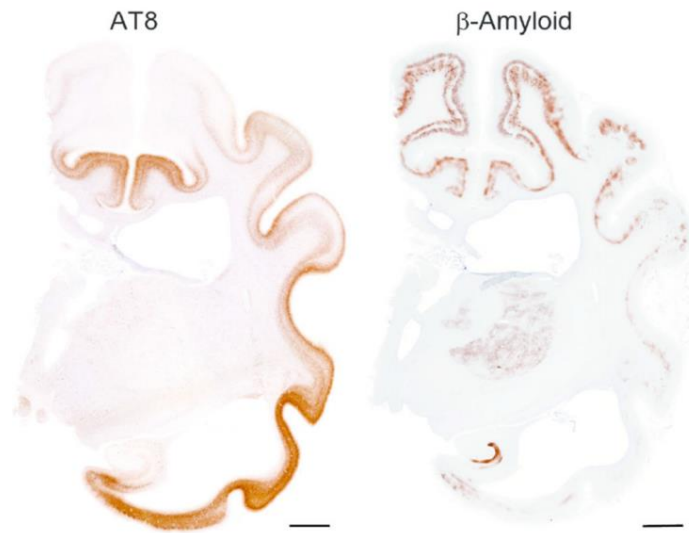


Figure 43 : Plaques amyloïdes et DNFs mises en évidence dans les couches IV et VI de cerveau de chat âgé (Fiock et al. 2020)

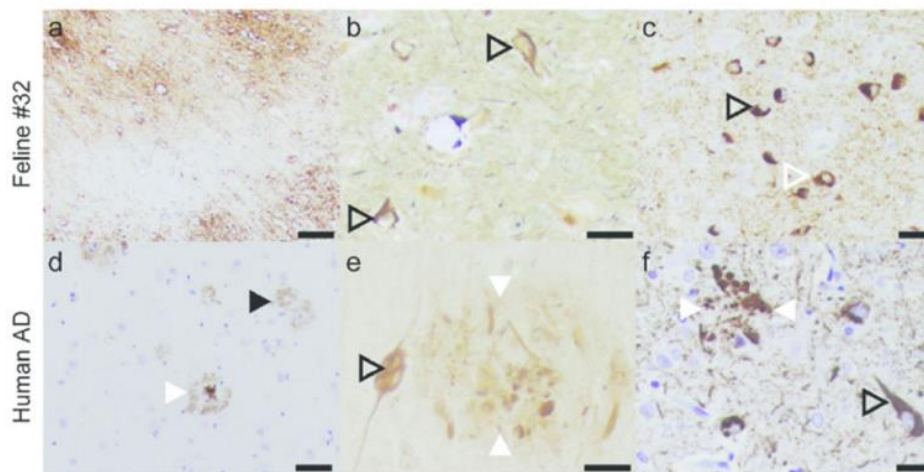


Figure 44 : Agrégation de plaques amyloïdes mise en évidence dans un cerveau de chat âgé et dans un cerveau d'Homme atteint de la MA. (a) Plaque diffuse féline, (d) Plaque neuritique (flèche blanche) et diffuse (flèche noire) humaine, (b) DNF féline (flèche à contours noirs), (e) DNFs (flèche à contours noirs) et plaques neuritiques (flèche blanche) humaines, (c) DNFs (flèches à contours noirs) et pré-DNFs (flèches à contours blancs) félines, (f) DNFs (flèches à contours noirs) et clusters de neurites dystrophiques (flèches blanches) humains (Fiock et al. 2020)

c. Perte neuronale et gliose

Une perte neuronale se produit chez le chat à partir de 14 ans. Elle est caractérisée par une diminution du nombre de neurones et de neurites (Zhang et al. 2006; Chambers et al. 2015). Cette perte neuronale a lieu dans le cortex entorhinal et l'hippocampe (Chambers et al. 2015) ainsi que dans les noyaux de la base (Gunn-Moore et al. 2007).

Certaines études ont suggéré que les espèces toxiques de tau sont des oligomères, et que les DNFs se forment pour séquestrer ces oligomères. Si tel est le cas, lorsque les DNFs sont

saturées, les oligomères de tau ne sont plus séquestrés, provoquant la neurodégénérescence. Cela pourrait expliquer que la perte neuronale et les DNFs soient observées dans les mêmes régions du cerveau (Chambers et al. 2015).

Chez le chat vieillissant, une gliose généralisée, avec astrogliose préférentielle, à l'origine d'un épaissement de la couche granulaire et un amincissement de la couche moléculaire est déclenchée par la perte neuronale corticale afin de promouvoir la survie neuronale à long-terme par la production de facteurs neurotrophiques astrocytaires et limiter l'amincissement cortical (Gunn-Moore et al. 2007; Landsberg, Denenberg, Araujo 2010; Zhang et al. 2006).

d. Dommages oxydatifs

Un appauvrissement en catécholamines (noradrénaline, sérotonine, dopamine), un déclin du système cholinergique par perte neuronale du locus coeruleus, une augmentation de l'activité des monoamines oxydases B (MAOB) et une diminution de l'activité des antioxydants endogènes sont décrits chez le chat vieillissant (Gunn-Moore et al. 2007).

Une diminution du débit sanguin cérébral et une hypoxie cérébrale par diminution du débit cardiaque (par altération de la fréquence cardiaque, de la contractibilité, de la précharge ou de la postcharge), par hypertension, par anémie et/ou par modification de la viscosité sanguine contribuent à la production de radicaux libres et donc aux dommages oxydatifs (Landsberg, Denenberg, Araujo 2010).

3) Bilan et discussion

Il n'existe que très peu d'études immunohistochimiques réalisées chez le chat à ce jour, et celles publiées ne se basent que sur de petites populations. Toutefois, les études réalisées ont montré que l'amyloïdopathie, malgré l'absence de plaque dense et neuritique, est une pathologie commune chez le chat vieillissant alors que la tauopathie est un phénomène bien plus rare. Cependant, la prévalence des DNFs observées varie selon les études de 14% (Fiock et al. 2020) à 60% (Chambers et al. 2015). Il est intéressant de noter que la propagation des lésions suit le même pattern que lors du développement de la MA chez l'Homme.

Ces résultats permettent d'affirmer que les chats domestiques vieillissants développent spontanément des pathologies amyloïde et tau similaires mais non identiques à celles observées lors de MA chez l'Homme. Les chats accumulent ainsi l'A β sous forme de dépôts intracytoplasmiques et de dépôts extracellulaires diffus, et les protéines tau hyperphosphorylée sous forme de pré-DNFs dans des dépôts intranucléaires et intracytoplasmiques. Cela suggère donc que le chat domestique peut servir de modèle potentiel pour les études physiopathologiques et thérapeutiques de la MA, mais que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour identifier les différences entre le développement de SDCF et de MA.

Toutefois, les études réalisées à ce jour ne semblent pas mettre en évidence de corrélation évidente entre la nature des signes cliniques et la présence d'une immunocoloration positive pour les dépôts A β ou l'immunoréactivité AT8.

VI- Bilan

L'étude histologique et immunohistochimique post-mortem permet l'identification des lésions microscopiques et macroscopiques qui se développent lors de MA chez l'Homme et de SDC chez le chat. Les études histologiques du SNC s'appuient principalement sur les colorations à l'hémalun-éosine, argentique, au Rouge Congo ou encore à la Thioflavine S. Ces colorations sont peu onéreuses et faciles à réaliser, mais présentent toutefois des limites pour l'identification des lésions microscopiques. L'immunohistochimie est alors indiquée pour l'identification des lésions d'amyloïdopathie (anticorps anti-A β 42 principalement) et de tauopathie (anticorps AT8 principalement).

Lors du vieillissement physiologique chez l'Homme et le chat, des pertes neuronales et synaptiques sont décrites, suivies par une démyélinisation et une neurodégénérescence. Ces phénomènes touchent principalement le locus coeruleus et l'hippocampe.

Lors de vieillissement pathologique, des lésions peuvent être mises en évidence, en corrélation ou non avec les signes cliniques.

Macroscopiquement lors de MA et lors de SDCF, des lésions non spécifiques, présentes lors du vieillissement normal mais exacerbées, sont identifiées telles qu'une diminution du

poids de l'encéphale, une atrophie corticale et une dilatation des ventricules. Ces lésions touchent principalement la SG au niveau du lobe frontal et lobe temporal médial, dont l'hippocampe, l'amygdale et le cortex entorhinal.

Microscopiquement, l'expression de la MA et du SDCF présentent certaines similarités mais également de nombreuses différences.

Chez l'Homme, des plaques diffuses, denses et neuritiques amyloïdes composés d'A β 40 et A β 42 sont observées. Des lésions d'AAC constituées d'A β 40 participent également au tableau clinique. La propagation des lésions est antérograde, débutant dans le néocortex, s'étendant à l'allocortex, dont le cortex entorhinal, le cingulum, les amygdales et l'hippocampe, puis les noyaux du diencephale, du striatum et prosencéphale basal, le noyau rouge, la substance noire, la formation réticulée et les collicules, et enfin le pons, les noyaux du raphé et le locus coeruleus. Concernant la protéine tau hyperphosphorylée, la polymérisation peut prendre plusieurs formes : stade pré-DNF, DNF et DNF fantôme. La progression suit le modèle de Braak, débutant dans la région transentorhinale dont le locus coeruleus et s'étendant à la région entorhinale et l'hippocampe, au néocortex secondaire et enfin primaire. Une perte neuronale et synaptique, à l'origine de dysfonction des systèmes de neurotransmetteur, une gliose, astrocytaire principalement, et des dommages oxydatifs se développent en suivant la propagation des plaques séniles et des DNFs.

Chez le chat, peu d'études sont publiées et la plupart de celles réalisées ne corrélient pas les lésions avec les signes cliniques. Contrairement à l'Homme, les seules plaques amyloïdes identifiées sont diffuses et constituées uniquement d'A β 42. L'A β s'accumule dans le cytoplasme des neurones. Lorsque la capacité de stockage est dépassée, les peptides sont libérés dans l'espace extracellulaires et atteignent des concentrations toxiques, à l'origine de la formation des plaques. Similairement à la MA, les lésions semblent survenir dans les différentes couches corticales avec extension au niveau de l'hippocampe et du locus coeruleus, mais épargnant le cervelet et le tronc cérébral. Toutefois aucun schéma de progression n'est décrit dans la littérature. De même que chez l'Homme, des lésions d'AAC dues au peptide A β 40 sont identifiées. Contrairement à l'Homme, la protéine tau hyperphosphorylée n'existe que sous stade de pré-DNF chez le chat. Deux théories existent quant à l'absence de DNF chez le chat. Il est possible que l'espérance de vie du chat ne soit pas suffisante pour permettre l'apparition de DNF, expliquant l'unique présence de neurones en stade pré-DNF. L'autre possibilité est que le chat ne présente pas les mêmes sites de phosphorylation ou la même séquence tau que l'Homme, conduisant à des propriétés

différentes et empêchant son agrégation. Le ratio protéine tau intranucléaire/intracytoplasmique s'inverse avec l'âge : la protéine tau est principalement intracytoplasmique chez le chat âgé. Les localisations préférentielles sont l'hippocampe, le cortex entorhinal et le locus coeruleus, mais sans avoir déterminé de schéma de progression. De même que chez l'Homme, une perte neuronale et synaptique, une gliose et des dommages oxydatifs contribuent aux signes cliniques et se localisent dans les régions d'accumulation de l'A β et de la protéine tau.

Conclusion

Cette étude a permis une comparaison physiopathologique, clinique et diagnostique de la MA et du SDCF.

La production du peptide A β , par clivage de l'APP, son élimination, par les voies enzymatiques et non enzymatiques, et sa polymérisation en plaques amyloïdes est en grande partie similaire chez l'Homme et chez le chat. Il en est de même pour l'hyperphosphorylation de la protéine tau et la formation de DNFs. L'accumulation de peptides A β et l'accumulation de protéines tau hyperphosphorylées évoluent de façon dépendante selon l'hypothèse de la cascade amyloïde.

De nombreux facteurs environnementaux (lieu de vie, contacts inter- et intra-spécifiques), génétiques (formes familiale et sporadique chez l'Homme mais encore peu étudiés chez le chat), ou encore individu-dépendants (âge, obésité, antécédents médicaux), ... influencent le développement de démences telles que la MA et le SDCF.

Lors de MA et de SDCF, on distingue un stade préclinique, évoluant sur plusieurs mois à plusieurs années, et un stade clinique. Ces maladies se caractérisent par des signes cliniques similaires, en tenant compte des aptitudes et capacités de chaque espèce, tels qu'un déclin cognitif (mémoire, attention, ...), une altération des activités du quotidien, une désorientation spatio-temporelle, une modification des interactions et activités sociales, ainsi que des modifications comportementales.

Si les outils diagnostiques sont relativement développés en médecine humaine, le diagnostic est un enjeu en médecine vétérinaire. Les questionnaires ne sont pas encore définis de façon consensuelle et utilisés de façon systématique. Les biomarqueurs sanguins, du LCS, génétique et d'imagerie ne sont pas encore concrètement étudiés à ce jour, et leur fiabilité n'est pas encore avérée.

Actuellement, aucun traitement à visée thérapeutique n'existe chez l'Homme et le chat, mais de nombreux protocoles palliatifs sont proposés au niveau médicamenteux, diététique et symptomatique. Par ailleurs, étant un enjeu fondamental, les recherches et études thérapeutiques se multiplient, expliquant la nécessité de trouver un modèle animal présentant des caractéristiques physiopathologiques et lésionnelles similaires.

Enfin, cette étude a permis de mettre en évidence des similarités entre les lésions macroscopiques et microscopiques se produisant lors du vieillissement chez l'Homme et chez

le chat. Cependant, le manque de corrélation clinique et la pose de diagnostic chez le chat rend la comparaison entre MA et SDCF difficile.

A β 42 est le seul peptide retrouvé chez le chat, hormis lors d'AAC, contrairement au chien et à l'Homme chez qui l'on retrouve A β 40 et A β 42. Si chez l'Homme il existe différents types de plaques amyloïdes, seules les plaques diffuses sont retrouvées chez le chat.

Une accumulation intraneuronale de protéine tau hyperphosphorylée ou stade pré-DNF est rapportée chez le chat, mais le stade de filaments hélicoïdaux appariés ou DNF n'a jamais été clairement identifié.

Une perte neuronale est présente chez les deux espèces. Elle semble suivre l'évolution spatiale et temporelle des plaques amyloïdes et des DNFs ; et atteint le lobe temporal, frontal, pariétal, et plusieurs aires du cortex entorhinal (gyrus denté, hippocampe, amygdale) notamment, épargnant le cervelet et le tronc cérébral. Une gliose, majoritairement astrocytaire, se met en place également chez les deux espèces afin de compenser ce phénomène. L'Homme et le chat montrent des altérations des systèmes de neurotransmission. Les systèmes cholinergiques et noradrénergiques sont les principaux systèmes touchés, et les seuls démontrés chez le chat. Les systèmes GABAergique et sérotoninergique sont également touchés chez l'Homme, et semblent l'être chez le chat mais aucune étude existante ne le confirme. L'atteinte de ces systèmes contribuent au déclin cognitif et à l'apparition des signes cliniques lors de MA ou du SDCF. Enfin, des dommages oxydatifs exacerbés par l'accumulation de peptide A β et de protéine tau hyperphosphorylée sont corrélés aux altérations cognitives.

Malgré tout, il existe encore trop peu d'études réalisées chez le chat. En outre, un manque de consensus est persistant en ce qui concerne la définition clinique du SDCF, qui demeure un diagnostic d'exclusion en médecine vétérinaire. Un diagnostic précoce est important dans le cadre de la MA ainsi que dans le cadre du SDCF ; et le dépistage des signes cliniques chez les chats âgés devrait être systématisés, le vétérinaire jouant un rôle proactif à cet égard et sensibilisant le client à la possibilité de maintenir une bonne qualité de vie au cours du vieillissement. Par ailleurs, si le lien entre tauopathie, amyloïdopathie et MA est démontré aujourd'hui, il l'est beaucoup moins pour le SDCF.

Cette étude bibliographique a permis de montrer que ces deux affections présentent de nombreux points communs. Le chat pourrait ainsi représenter un bon modèle expérimental pour la MA, mais des études complémentaires sur la progression des lésions et la corrélation

clinique sont à approfondir. Sachant qu'il existe des amyloïdoses héréditaires à transthyrétine ou à protéines AA chez les chats Abyssins et les chats de races orientales, la question de la prédisposition génétique pourrait également être explorée.

Bibliographie

2021 Alzheimer's disease facts and figures, 2021. *Alzheimer's & Dementia*. Vol. 17, n° 3, pp. 327-406. DOI 10.1002/alz.12328.

2022 Alzheimer's disease facts and figures, 2022. *Alzheimer's & Dementia*. Vol. 18, n° 4, pp. 700-789. DOI 10.1002/alz.12638.

2023 Alzheimer's disease facts and figures, 2023. *Alzheimer's & Dementia*. Vol. 19, n° 4, pp. 1598-1695. DOI 10.1002/alz.13016.

ADAMS, B., CHAN, A., CALLAHAN, H., SIWAK, C., TAPP, D., IKEDA-DOUGLAS, C., ATKINSON, P., HEAD, E., COTMAN, C. W. et MILGRAM, N. W., 2000. Use of a delayed non-matching to position task to model age-dependent cognitive decline in the dog. *Behavioural Brain Research*. février 2000. Vol. 108, n° 1, pp. 47-56. DOI 10.1016/s0166-4328(99)00132-1.

APOSTOLOVA, Liana G., 2016. Alzheimer Disease. *Continuum : Lifelong Learning in Neurology*. avril 2016. Vol. 22, n° 2 Dementia, pp. 419-434. DOI 10.1212/CON.0000000000000307.

ATTEMS, Johannes, JELLINGER, Kurt A. et LINTNER, Felix, 2005. Alzheimer's disease pathology influences severity and topographical distribution of cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathologica*. septembre 2005. Vol. 110, n° 3, pp. 222-231. DOI 10.1007/s00401-005-1064-y.

AZADIAN, Amin et GUNN-MOORE, Danièle A., 2022. Age-related cognitive impairments in domestic cats naturally infected with feline immunodeficiency virus. *Veterinary Record*. 2022. Vol. 191, n° 1, pp. e1683. DOI 10.1002/vetr.1683.

BEACH, T. G., WALKER, R. et MCGEER, E. G., 1989. Patterns of gliosis in Alzheimer's disease and aging cerebrum. *Glia*. 1989. Vol. 2, n° 6, pp. 420-436. DOI 10.1002/glia.440020605.

BIAGIONI, Milton C et GALVIN, James E, 2011. Using biomarkers to improve detection of Alzheimer's disease. *Neurodegenerative disease management*. avril 2011. Vol. 1, n° 2, pp. 127-139. DOI 10.2217/NMT.11.11.

BOLAND, Barry, KUMAR, Asok, LEE, Sooyeon, PLATT, Frances M., WEGIEL, Jerzy, YU, W. Haung et NIXON, Ralph A., 2008. Autophagy induction and autophagosome clearance in neurons: relationship to autophagic pathology in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 2 juillet 2008. Vol. 28, n° 27, pp. 6926-6937. DOI 10.1523/JNEUROSCI.0800-08.2008.

BRAAK, Heiko, ZETTERBERG, Henrik, DEL TREDICI, Kelly et BLENNOW, Kaj, 2013. Intraneuronal tau aggregation precedes diffuse plaque deposition, but amyloid- β changes occur before increases of tau in cerebrospinal fluid. *Acta Neuropathologica*. novembre 2013. Vol. 126, n° 5, pp. 631-641. DOI 10.1007/s00401-013-1139-0.

BRADSHAW, J. M., PEARSON, G. R. et GRUFFYDD-JONES, T. J., 2004. A retrospective study of 286 cases of neurological disorders of the cat. *Journal of Comparative Pathology*. 2004. Vol. 131, n° 2-3, pp. 112-120. DOI 10.1016/j.jcpa.2004.01.010.

BRATIC, Ana et LARSSON, Nils-Göran, 2013. The role of mitochondria in aging. *The Journal of Clinical Investigation*. 1 mars 2013. Vol. 123, n° 3, pp. 951-957. DOI 10.1172/JCI64125.

BRELLOU, G., 2005. Immunohistochemical investigation of amyloid β -protein (A β) in the brain of aged cats. *Histology and Histopathology*. juillet 2005. N° 20, pp. 725-731. DOI 10.14670/HH-20.725.

BREUSING, Nicolle et GRUNE, Tilman, 2008. Regulation of proteasome-mediated protein degradation during oxidative stress and aging. *Biological Chemistry*. mars 2008. Vol. 389, n° 3, pp. 203-209. DOI 10.1515/BC.2008.029.

CALVO-FLORES GUZMÁN, Beatriz, VINNAKOTA, Chitra, GOVINDPANI, Karan, WALDVOGEL, Henry J., FAULL, Richard L. M. et KWAKOWSKY, Andrea, 2018. The GABAergic system as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*. septembre 2018. Vol. 146, n° 6, pp. 649-669. DOI 10.1111/jnc.14345.

ČERNÁ, Petra, GARDINER, Hannah, SORDO, Lorena, TØRNQVIST-JOHNSEN, Camilla et GUNN-MOORE, Daniëlle A., 2020. Potential Causes of Increased Vocalisation in Elderly Cats with Cognitive Dysfunction Syndrome as Assessed by Their Owners. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*. 24 juin 2020. Vol. 10, n° 6, pp. 1092. DOI 10.3390/ani10061092.

CHAMBERS, James K., TOKUDA, Takahiko, UCHIDA, Kazuyuki, ISHII, Ryotaro, TATEBE, Harutsugu, TAKAHASHI, Erika, TOMIYAMA, Takami, UNE, Yumi et NAKAYAMA, Hiroyuki, 2015. The domestic cat as a natural animal model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications*. 10 décembre 2015. Vol. 3, pp. 78. DOI 10.1186/s40478-015-0258-3.

CHAUVEAU, Fabien, BOUTIN, Hervé, VAN CAMP, Nadja, DOLLÉ, Frédéric et TAVITIAN, Bertrand, 2008. Nuclear imaging of neuroinflammation: a comprehensive review of [11C]PK11195 challengers. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. décembre 2008. Vol. 35, n° 12, pp. 2304-2319. DOI 10.1007/s00259-008-0908-9.

CHAUVEAU, Léa, KUHN, Elizabeth, PALIX, Cassandre, FELISATTI, Francesca, OURRY, Valentin, DE LA SAYETTE, Vincent, CHÉTELAT, Gaël et DE FLORES, Robin, 2021. Medial Temporal Lobe Subregional Atrophy in Aging and Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 15 octobre 2021. Vol. 13, pp. 750154. DOI 10.3389/fnagi.2021.750154.

CHOURAKI, Vincent et SESHADRI, Sudha, 2014. Genetics of Alzheimer's Disease. In : *Advances in Genetics* [en ligne]. Elsevier. pp. 245-294. [Consulté le 29 septembre 2022]. ISBN 978-0-12-800149-3. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128001493000056>

CHRISTIE, Lori-Ann, OPII, Wycliffe O. et HEAD, Elizabeth, 2009. Strategies for improving cognition with aging: insights from a longitudinal study of antioxidant and behavioral enrichment in canines. *Age*. septembre 2009. Vol. 31, n° 3, pp. 211-220. DOI 10.1007/s11357-008-9063-2.

COLLE, M. -A, HAUW, J. -J, CRESPEAU, F, UCHIHARA, T, AKIYAMA, H, CHECLER, F, PAGEAT, P et DUYKAERTS, C, 2000. Vascular and parenchymal A β deposition in the aging dog: correlation with behavior. *Neurobiology of Aging*. 1 septembre 2000. Vol. 21, n° 5, pp. 695-704. DOI 10.1016/S0197-4580(00)00113-5.

CONWAY, Myra E., 2020. Alzheimer's disease: targeting the glutamatergic system. *Biogerontology*. 2020. Vol. 21, n° 3, pp. 257-274. DOI 10.1007/s10522-020-09860-4.

CROZE, Marine L. et ZIMMER, Luc, 2018. Ozone Atmospheric Pollution and Alzheimer's Disease: From Epidemiological Facts to Molecular Mechanisms. *Journal of Alzheimer's Disease*. 1 janvier 2018. Vol. 62, n° 2, pp. 503-522. DOI 10.3233/JAD-170857.

DE SOUSA, Ricardo Augusto Leoni, 2022. Reactive gliosis in Alzheimer's disease: a crucial role for cognitive impairment and memory loss. *Metabolic Brain Disease*. avril 2022. Vol. 37, n° 4, pp. 851-857. DOI 10.1007/s11011-022-00953-2.

DE FLORES, Robin, WISSE, Laura E.M., DAS, Sandhitsu R., XIE, Long, MCMILLAN, Corey T., TROJANOWSKI, John Q., ROBINSON, John L., GROSSMAN, Murray, LEE, Edward, IRWIN, David J., YUSHKEVICH, Paul A. et WOLK, David A., 2020. Contribution of mixed pathology to medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. juin 2020. Vol. 16, n° 6, pp. 843-852. DOI 10.1002/alz.12079.

DICKERSON, Bradford C., BAKKOUR, Akram, SALAT, David H., FECZKO, Eric, PACHECO, Jenni, GREVE, Douglas N., GRODSTEIN, Fran, WRIGHT, Christopher I., BLACKER, Deborah, ROSAS, H. Diana, SPERLING, Reisa A., ATRI, Alireza, GROWDON, John H., HYMAN, Bradley T., MORRIS, John C., FISCHL, Bruce et BUCKNER, Randy L., 2009. The Cortical Signature of Alzheimer's Disease: Regionally Specific Cortical Thinning Relates to Symptom Severity in Very Mild to Mild AD Dementia and is Detectable in Asymptomatic Amyloid-Positive Individuals. *Cerebral Cortex (New York, NY)*. mars 2009. Vol. 19, n° 3, pp. 497-510. DOI 10.1093/cercor/bhn113.

DURAZZO, Timothy C., MATTSSON, Niklas, WEINER, Michael W., et ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE, 2014. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. juin 2014. Vol. 10, n° 3 Suppl, pp. S122-145. DOI 10.1016/j.jalz.2014.04.009.

EHEHALT, Robert, KELLER, Patrick, HAASS, Christian, THIELE, Christoph et SIMONS, Kai, 2003. Amyloidogenic processing of the Alzheimer beta-amyloid precursor protein depends on lipid rafts. *The Journal of Cell Biology*. 6 janvier 2003. Vol. 160, n° 1, pp. 113-123. DOI 10.1083/jcb.200207113.

FAN, Liyuan, MAO, Chengyuan, HU, Xinchao, ZHANG, Shuo, YANG, Zihua, HU, Zhengwei, SUN, Huifang, FAN, Yu, DONG, Yali, YANG, Jing, SHI, Changhe et XU, Yuming, 2020. New Insights Into the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neurology*. 10 janvier 2020. Vol. 10, pp. 1312. DOI 10.3389/fneur.2019.01312.

FANN, Jesse R., RIBE, Anette Riisgaard, PEDERSEN, Henrik Schou, FENGER-GRØN, Morten, CHRISTENSEN, Jakob, BENROS, Michael Eriksen et VESTERGAARD, Mogens, 2018. Long-term risk of dementia among people with traumatic brain injury in Denmark: a population-based observational cohort study. *The Lancet. Psychiatry*. mai 2018. Vol. 5, n° 5, pp. 424-431. DOI 10.1016/S2215-0366(18)30065-8.

FARRER, Lindsay A., CUPPLES, L. Adrienne, HAINES, Jonathan L., HYMAN, Bradley, KUKULL, Walter A., MAYEUX, Richard, MYERS, Richard H., PERICAK-VANCE, Margaret A., RISCH, Neil et VAN DUIJN, Cornelia M., 1997. Effects of Age, Sex, and Ethnicity on the Association Between Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer Disease: A Meta-analysis. *JAMA*. 22 octobre 1997. Vol. 278, n° 16, pp. 1349-1356. DOI 10.1001/jama.1997.03550160069041.

FAST, Rikke, RODELL, Anders, GJEDDE, Albert, MOURIDSEN, Kim, ALSTRUP, Aage K., BJARKAM, Carsten R., WEST, Mark J., BERENDT, Mette et MØLLER, Arne, 2013. PiB Fails to Map Amyloid Deposits in Cerebral Cortex of Aged Dogs with Canine Cognitive Dysfunction. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2013. Vol. 5, pp. 99. DOI 10.3389/fnagi.2013.00099.

FAZEKAS, F., KLEINERT, R., OFFENBACHER, H., SCHMIDT, R., KLEINERT, G., PAYER, F., RADNER, H. et LECHNER, H., 1993. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. septembre 1993. Vol. 43, n° 9, pp. 1683-1689. DOI 10.1212/wnl.43.9.1683.

FERREIRA-VIEIRA, Talita H., GUIMARAES, Isabella M., SILVA, Flavia R. et RIBEIRO, Fabiola M., 2016. Alzheimer's Disease: Targeting the Cholinergic System. *Current Neuropharmacology*. janvier 2016. Vol. 14, n° 1, pp. 101-115. DOI 10.2174/1570159X13666150716165726.

FLOCK, Kimberly L., SMITH, Jodi D., CRARY, John F. et HEFTI, Marco M., 2020. β -amyloid and Tau Pathology in the Aging Feline Brain. *The Journal of comparative neurology*. 1 janvier 2020. Vol. 528, n° 1, pp. 108-113. DOI 10.1002/cne.24741.

FLOOD, Fiona, MURPHY, Suzanne, COWBURN, Richard F., LANNFELT, Lars, WALKER, Brian et JOHNSTON, Janet A., 2005. Proteasome-mediated effects on amyloid precursor protein processing at the gamma-secretase site. *The Biochemical Journal*. 15 janvier 2005. Vol. 385, n° Pt 2, pp. 545-550. DOI 10.1042/BJ20041145.

FOGLE, Jonathan E., HUDSON, Lola, THOMSON, Andrea, SHERMAN, Barbara, GRUEN, Margaret, LACELLES, B. Duncan, COLBY, Brenda M., CLARY, Gillian, LONGO, Frank et MEEKER, Rick B., 2021. Improved neurocognitive performance in FIV infected cats following treatment with the p75 neurotrophin receptor ligand LM11A-31. *Journal of neurovirology*. avril 2021. Vol. 27, n° 2, pp. 302-324. DOI 10.1007/s13365-021-00956-2.

FÖRSTL, H. et KURZ, A., 1999. Clinical features of Alzheimer's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 16 décembre 1999. Vol. 249, n° 6, pp. 288-290. DOI 10.1007/s004060050101.

FRISONI, Giovanni B., FOX, Nick C., JACK, Clifford R., SCHELTENS, Philip et THOMPSON, Paul M., 2010. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature reviews. Neurology*. février 2010. Vol. 6, n° 2, pp. 67-77. DOI 10.1038/nrneuro.2009.215.

GAO, Yu, TAN, Lin, YU, Jin-Tai et TAN, Lan, 2018. Tau in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Current Alzheimer Research*. 23 janvier 2018. Vol. 15, n° 3, pp. 283-300. DOI 10.2174/1567205014666170417111859.

GHOLAMNEZHAD, Zahra, BOSKABADY, Mohammad Hossien et JAHANGIRI, Zahra, 2020. Exercise and Dementia. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020. Vol. 1228, pp. 303-315. DOI 10.1007/978-981-15-1792-1_20.

GRAVINA, S. A., HO, L., ECKMAN, C. B., LONG, K. E., OTVOS, L., YOUNKIN, L. H., SUZUKI, N. et YOUNKIN, S. G., 1995. Amyloid beta protein (A beta) in Alzheimer's disease brain. Biochemical and immunocytochemical analysis with antibodies specific for forms ending at A beta 40 or A beta 42(43). *The Journal of Biological Chemistry*. 31 mars 1995. Vol. 270, n° 13, pp. 7013-7016. DOI 10.1074/jbc.270.13.7013.

GUDALA, Kapil, BANSAL, Dipika, SCHIFANO, Fabrizio et BHANSALI, Anil, 2013. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *Journal of Diabetes Investigation*. 27 novembre 2013. Vol. 4, n° 6, pp. 640-650. DOI 10.1111/jdi.12087.

GUNN-MOORE, D., MOFFAT, K., CHRISTIE, L.-A. et HEAD, E., 2007. Cognitive dysfunction and the neurobiology of ageing in cats. *Journal of Small Animal Practice*. octobre 2007. Vol. 48, n° 10, pp. 546-553. DOI 10.1111/j.1748-5827.2007.00386.x.

GUNN-MOORE, Daniëlle A., 2011. Cognitive Dysfunction in Cats: Clinical Assessment and Management. *Topics in Companion Animal Medicine*. février 2011. Vol. 26, n° 1, pp. 17-24. DOI 10.1053/j.tcam.2011.01.005.

GUNN-MOORE, Daniëlle A., MCVEE, Jill, BRADSHAW, Janet M., PEARSON, Geoffrey R., HEAD, Elizabeth et GUNN-MOORE, Francis J., 2006. Ageing changes in cat brains demonstrated by beta-amyloid and AT8-immunoreactive phosphorylated tau deposits. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. août 2006. Vol. 8, n° 4, pp. 234-242. DOI 10.1016/j.jfms.2006.01.003.

HAMAMOTO, Yuji, YU, Yoshihiko, ASADA, Rikako, MIZUNO, Satoshi et HASEGAWA, Daisuke, 2022. Age-related brain atrophy in cats without apparent neurological and behavioral signs using voxel-based morphometry. *Frontiers in Veterinary Science*. 24 novembre 2022. Vol. 9, pp. 1071002. DOI 10.3389/fvets.2022.1071002.

HAMPEL, Harald, HARDY, John, BLENNOW, Kaj, CHEN, Christopher, PERRY, George, KIM, Seung Hyun, VILLEMAGNE, Victor L., AISEN, Paul, VENDRUSCOLO, Michele, IWATSUBO, Takeshi, MASTERS, Colin L., CHO, Min, LANNFELT, Lars, CUMMINGS, Jeffrey L. et VERGALLO, Andrea, 2021. The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Molecular Psychiatry*. octobre 2021. Vol. 26, n° 10, pp. 5481-5503. DOI 10.1038/s41380-021-01249-0.

HEAD, E., MOFFAT, K., DAS, P., SARSOZA, F., POON, W. W., LANDSBERG, G., COTMAN, Carl W. et MURPHY, M. P., 2005. β -Amyloid deposition and tau phosphorylation in clinically characterized aged cats. *Neurobiology of Aging*. 1 mai 2005. Vol. 26, n° 5, pp. 749-763. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2004.06.015.

HENNEMAN, W. J. P., SLUIMER, J. D., BARNES, J., VAN DER FLIER, W. M., SLUIMER, I. C., FOX, N. C., SCHELTENS, P., VRENKEN, H. et BARKHOF, F., 2009. Hippocampal atrophy rates in Alzheimer disease: added value over whole brain volume measures. *Neurology*. 17 mars 2009. Vol. 72, n° 11, pp. 999-1007. DOI 10.1212/01.wnl.0000344568.09360.31.

HERZOG, A. R. et RODGERS, W. L., 1989. Age differences in memory performance and memory ratings as measured in a sample survey. *Psychology and Aging*. juin 1989. Vol. 4, n° 2, pp. 173-182. DOI 10.1037//0882-7974.4.2.173.

HUA, Xue, LEOW, Alex D., PARIKSHAK, Neelroop, LEE, Suh, CHIANG, Ming-Chang, TOGA, Arthur W., JACK, Clifford R., WEINER, Michael W., THOMPSON, Paul M., et ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE, 2008. Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer's disease: an MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects. *NeuroImage*. 15 novembre 2008. Vol. 43, n° 3, pp. 458-469. DOI 10.1016/j.neuroimage.2008.07.013.

HULSTAERT, F., BLENNOW, K., IVANOIU, A., SCHOONDERWALDT, H. C., RIEMENSCHNEIDER, M., DE DEYN, P. P., BANCHER, C., CRAS, P., WILTFANG, J., MEHTA, P. D., IQBAL, K., POTTEL, H., VANMECHELEN, E. et VANDERSTICHELE, H., 1999. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology*. 12 mai 1999. Vol. 52, n° 8, pp. 1555-1562. DOI 10.1212/wnl.52.8.1555.

JANSSEN, J. C., HALL, M., FOX, N. C., HARVEY, R. J., BECK, J., DICKINSON, A., CAMPBELL, T., COLLINGE, J., LANTOS, P. L., CIPOLOTTI, L., STEVENS, J. M. et ROSSOR, M. N., 2000. Alzheimer's disease due to an intronic presenilin-1 (PSEN1 intron 4) mutation: A clinicopathological study. *Brain: A Journal of Neurology*. mai 2000. Vol. 123 (Pt 5), pp. 894-907. DOI 10.1093/brain/123.5.894.

JL, Cummings, C, Henchcliffe, S, Schaier, T, Simuni, A, Waxman et P, Kemp, 2011. The role of dopaminergic imaging in patients with symptoms of dopaminergic system neurodegeneration. *Brain : a journal of neurology* [en ligne]. novembre 2011. Vol. 134, n° Pt 11. [Consulté le 16 mai 2023]. DOI 10.1093/brain/awr177. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21810889/>

KANTARCI, K., PETERSEN, R. C., BOEVE, B. F., KNOPMAN, D. S., TANG-WAI, D. F., O'BRIEN, P. C., WEIGAND, S. D., EDLAND, S. D., SMITH, G. E., IVNIK, R. J., FERMAN, T. J., TANGALOS, E. G. et JACK, C. R., 2004. 1H MR spectroscopy in common dementias. *Neurology*. 26 octobre 2004. Vol. 63, n° 8, pp. 1393-1398. DOI 10.1212/01.wnl.0000141849.21256.ac.

KARP, Anita, PAILLARD-BORG, Stephanie, WANG, Hui-Xin, SILVERSTEIN, Merril, WINBLAD, Bengt et FRATIGLIONI, Laura, 2006. Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2006. Vol. 21, n° 2, pp. 65-73. DOI 10.1159/000089919.

KHAN, Tapan, 2016. *Biomarkers in Alzheimer's Disease* [en ligne]. Elsevier Science. [Consulté le 8 novembre 2022]. ISBN 978-0-12-804832-0. Disponible à l'adresse : <https://univ-scholarvox-com.gorgone.univ-toulouse.fr/catalog/book/docid/88835280>

KIVIMÄKI, Mika, LUUKKONEN, Ritva, BATTY, G. David, FERRIE, Jane E., PENTTI, Jaana, NYBERG, Solja T., SHIPLEY, Martin J., ALFREDSSON, Lars, FRANSSON, Eleonor I., GOLDBERG, Marcel, KNUTSSON, Anders, KOSKENVUO, Markku, KUOSMA, Eeva, NORDIN, Maria, SUOMINEN, Sakari B., THEORELL, Töres, VUOKSIMAA, Eero, WESTERHOLM, Peter, WESTERLUND, Hugo, ZINS, Marie, KIVIPELTO, Miia, VAHTERA, Jussi, KAPRIO, Jaakko, SINGH-MANOUX, Archana et JOKELA, Markus, 2018. Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. mai 2018. Vol. 14, n° 5, pp. 601-609. DOI 10.1016/j.jalz.2017.09.016.

KNOPMAN, David S., AMIEVA, Helene, PETERSEN, Ronald C., CHÉTELAT, Gâel, HOLTZMAN, David M., HYMAN, Bradley T., NIXON, Ralph A. et JONES, David T., 2021. Alzheimer disease. *Nature reviews. Disease primers*. 13 mai 2021. Vol. 7, n° 1, pp. 33. DOI 10.1038/s41572-021-00269-y.

KSIEZAK-REDING, H., LIU, W. K. et YEN, S. H., 1992. Phosphate analysis and dephosphorylation of modified tau associated with paired helical filaments. *Brain Research*. 4 décembre 1992. Vol. 597, n° 2, pp. 209-219. DOI 10.1016/0006-8993(92)91476-u.

LANDSBERG, Gary M., DENENBERG, Sagi et ARAUJO, Joseph A., 2010. Cognitive dysfunction in cats: a syndrome we used to dismiss as « old age ». *Journal of Feline Medicine and Surgery*. novembre 2010. Vol. 12, n° 11, pp. 837-848. DOI 10.1016/j.jfms.2010.09.004.

LANDSBERG, Gary M., NICHOL, Jeff et ARAUJO, Joseph A., 2012. Cognitive Dysfunction Syndrome. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. juillet 2012. Vol. 42, n° 4, pp. 749-768. DOI 10.1016/j.cvsm.2012.04.003.

LESLIE, A. et O'BRIEN, Dennis, 2015. Tufts' Canine and Feline Breeding and Genetics Conference, 2007. Hereditary and Acquired Movement Disorders. *VIN.com* [en ligne]. 30 mars 2015. Disponible à l'adresse : <https://www.vin.com/doc/?id=6695916>

LING, Yan, MORGAN, Kevin et KALSHEKER, Noor, 2003. Amyloid precursor protein (APP) and the biology of proteolytic processing: relevance to Alzheimer's disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 1 novembre 2003. Vol. 35, n° 11, pp. 1505-1535. DOI 10.1016/S1357-2725(03)00133-X.

LOUVEAU, Antoine, SMIRNOV, Igor, KEYES, Timothy J., ECCLES, Jacob D., ROUHANI, Sherin J., PESKE, J. David, DERECKI, Noel C., CASTLE, David, MANDELL, James W., LEE, Kevin S., HARRIS, Tajie H. et KIPNIS, Jonathan, 2015. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. juillet 2015. Vol. 523, n° 7560, pp. 337-341. DOI 10.1038/nature14432.

MACQUIDDY, Brittany, MORENO, Julie, FRANK, Jade et MCGRATH, Stephanie, 2022. Survey of risk factors and frequency of clinical signs observed with feline cognitive dysfunction syndrome. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 juin 2022. Vol. 24, n° 6, pp. e131-e137. DOI 10.1177/1098612X221095680.

MARKESBERY, William R. et CARNEY, John M., 2006. Oxidative Alterations in Alzheimer's Disease. *Brain Pathology*. 5 avril 2006. Vol. 9, n° 1, pp. 133-146. DOI 10.1111/j.1750-3639.1999.tb00215.x.

MARTIN, Ludovic, LATYPOVA, Xenia et TERRO, Faraj, 2011. Post-translational modifications of tau protein: implications for Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*. mars 2011. Vol. 58, n° 4, pp. 458-471. DOI 10.1016/j.neuint.2010.12.023.

MASTERS, Colin L., BATEMAN, Randall, BLENNOW, Kaj, ROWE, Christopher C., SPERLING, Reisa A. et CUMMINGS, Jeffrey L., 2015. Alzheimer's disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 15 octobre 2015. Vol. 1, n° 1, pp. 1-18. DOI 10.1038/nrdp.2015.56.

MATSUOKA, Y., PICCIANO, M., LA FRANCOIS, J. et DUFF, K., 2001. Fibrillar beta-amyloid evokes oxidative damage in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2001. Vol. 104, n° 3, pp. 609-613. DOI 10.1016/S0306-4522(01)00115-4.

MAYEUX, Richard et STERN, Yaakov, 2012. Epidemiology of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. août 2012. Vol. 2, n° 8, pp. a006239. DOI 10.1101/cshperspect.a006239.

MCKHANN, Guy M., KNOPMAN, David S., CHERTKOW, Howard, HYMAN, Bradley T., JACK, Clifford R., KAWAS, Claudia H., KLUNK, William E., KOROSHETZ, Walter J., MANLY, Jennifer J., MAYEUX, Richard, MOHS, Richard C., MORRIS, John C., ROSSOR, Martin N., SCHELTENS, Philip, CARRILLO, Maria C., THIES, Bill, WEINTRAUB, Sandra et PHELPS, Creighton H., 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 1 mai 2011. Vol. 7, n° 3, pp. 263-269. DOI 10.1016/j.jalz.2011.03.005.

MOULTON, Paula Valencia et YANG, Wei, 2012. Air pollution, oxidative stress, and Alzheimer's disease. *Journal of Environmental and Public Health*. 2012. Vol. 2012, pp. 472751. DOI 10.1155/2012/472751.

NASERI, Nima N., WANG, Hong, GUO, Jennifer, SHARMA, Manu et LUO, Wenjie, 2019. The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*. 13 juillet 2019. Vol. 705, pp. 183-194. DOI 10.1016/j.neulet.2019.04.022.

NETO, Emanuel, ALLEN, Elena A., AURLIEN, Harald, NORDBY, Helge et EICHELE, Tom, 2015. EEG Spectral Features Discriminate between Alzheimer's and Vascular Dementia. *Frontiers in Neurology*. 2015. Vol. 6, pp. 25. DOI 10.3389/fneur.2015.00025.

NICHOLS, M. James et NEWSOME, William T., 1999. The neurobiology of cognition. *Nature*. décembre 1999. Vol. 402, n° 6761, pp. C35-C38. DOI 10.1038/35011531.

OLSSON, Bob, LAUTNER, Ronald, ANDREASSON, Ulf, ÖHRFELT, Annika, PORTELIUS, Erik, BJERKE, Maria, HÖLTTÄ, Mikko, ROSÉN, Christoffer, OLSSON, Caroline, STROBEL, Gabrielle, WU, Elizabeth, DAKIN, Kelly, PETZOLD, Max, BLENNOW, Kaj et ZETTERBERG, Henrik, 2016. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology*. juin 2016. Vol. 15, n° 7, pp. 673-684. DOI 10.1016/S1474-4422(16)00070-3.

PARK, Jong-Yun, NA, Han Kyu, KIM, Sungsoo, KIM, Hyunwook, KIM, Hee Jin, SEO, Sang Won, NA, Duk L., HAN, Cheol E. et SEONG, Joon-Kyung, 2017. Robust Identification of Alzheimer's Disease subtypes based on cortical atrophy patterns. *Scientific Reports*. 9 mars 2017. Vol. 7, pp. 43270. DOI 10.1038/srep43270.

PENG, Bin, YANG, Qiang, B JOSHI, Rachna, LIU, Yuancai, AKBAR, Mohammed, SONG, Byoung-Joon, ZHOU, Shuanhu et WANG, Xin, 2020. Role of Alcohol Drinking in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 27 mars 2020. Vol. 21, n° 7, pp. 2316. DOI 10.3390/ijms21072316.

PEREMANS, Kathelijne, AUDENAERT, Kurt, BLANCKAERT, Peter, JACOBS, Filip, COOPMAN, Frank, VERSCHOOTEN, Francis, VAN BREE, Henri, VAN HEERINGEN, Cornelis, MERTENS, John, SLEGGERS, Guido et DIERCKX, Rudi, 2002. Effects of aging on brain perfusion and serotonin-2A receptor binding in the normal canine brain measured with single photon emission tomography. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. décembre 2002. Vol. 26, n° 7-8, pp. 1393-1404. DOI 10.1016/s0278-5846(02)00306-8.

PETERSEN, Ronald C., 2016. Mild Cognitive Impairment. *Continuum : Lifelong Learning in Neurology*. avril 2016. Vol. 22, n° 2 Dementia, pp. 404-418. DOI 10.1212/CON.0000000000000313.

PHILLIPS, Cristy, FAHIMI, Atoossa, DAS, Devsmita, MOJABI, Fatemeh S., PONNUSAMY, Ravikumar et SALEHI, Ahmad, 2016. Noradrenergic System in Down Syndrome and

Alzheimer's Disease A Target for Therapy. *Current Alzheimer Research*. 2016. Vol. 13, n° 1, pp. 68-83. DOI 10.2174/1567205012666150921095924.

PINI, Lorenzo, PIEVANI, Michela, BOCCHETTA, Martina, ALTOMARE, Daniele, BOSCO, Paolo, CAVEDO, Enrica, GALLUZZI, Samantha, MARIZZONI, Moira et FRISONI, Giovanni B., 2016. Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing Research Reviews*. 1 septembre 2016. Vol. 30, pp. 25-48. DOI 10.1016/j.arr.2016.01.002.

POLLAY, Michael, 2010. The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system. *Cerebrospinal Fluid Research*. 21 juin 2010. Vol. 7, n° 1, pp. 9. DOI 10.1186/1743-8454-7-9.

POWER, Christopher, 2018. Neurologic disease in feline immunodeficiency virus infection: disease mechanisms and therapeutic interventions for NeuroAIDS. *Journal of NeuroVirology*. avril 2018. Vol. 24, n° 2, pp. 220-228. DOI 10.1007/s13365-017-0593-1.

POWER, Melinda C., ADAR, Sara D., YANOSKY, Jeff D. et WEUVE, Jennifer, 2016. Exposure to air pollution as a potential contributor to cognitive function, cognitive decline, brain imaging, and dementia: A systematic review of epidemiologic research. *Neurotoxicology*. septembre 2016. Vol. 56, pp. 235-253. DOI 10.1016/j.neuro.2016.06.004.

PUGLIESE, Marco, CARRASCO, Josep Lluís, GOMEZ-ANSON, Beatriz, ANDRADE, Carmen, ZAMORA, Angels, RODRÍGUEZ, Manuel José, MASCORT, Joan et MAHY, Nicole, 2010. Magnetic resonance imaging of cerebral involutinal changes in dogs as markers of aging: an innovative tool adapted from a human visual rating scale. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. novembre 2010. Vol. 186, n° 2, pp. 166-171. DOI 10.1016/j.tvjl.2009.08.009.

RAZ, N., GUNNING-DIXON, F. M., HEAD, D., DUPUIS, J. H. et ACKER, J. D., 1998. Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural magnetic resonance imaging. *Neuropsychology*. janvier 1998. Vol. 12, n° 1, pp. 95-114. DOI 10.1037//0894-4105.12.1.95.

RICHARD, E., LIGTHART, S. A., MOLL VAN CHARANTE, E. P. et VAN GOOL, W. A., 2010. Vascular risk factors and dementia--towards prevention strategies. *The Netherlands Journal of Medicine*. octobre 2010. Vol. 68, n° 10, pp. 284-290.

SAJJADI, Seyed A., ACOSTA-CABRONERO, Julio, PATTERSON, Karalyn, DIAZ-DE-GRENU, Lara Z., WILLIAMS, Guy B. et NESTOR, Peter J., 2013. Diffusion tensor magnetic resonance imaging for single subject diagnosis in neurodegenerative diseases. *Brain: A Journal of Neurology*. juillet 2013. Vol. 136, n° Pt 7, pp. 2253-2261. DOI 10.1093/brain/awt118.

SALAT, D. H., KAYE, J. A. et JANOWSKY, J. S., 1999. Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. mars 1999. Vol. 56, n° 3, pp. 338-344. DOI 10.1001/archneur.56.3.338.

SALVIN, Hannah E., MCGREEVY, Paul D., SACHDEV, Perminder S. et VALENZUELA, Michael J., 2010. Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: A cross-sectional survey of older companion dogs. *The Veterinary Journal*. juin 2010. Vol. 184, n° 3, pp. 277-281. DOI 10.1016/j.tvjl.2009.11.007.

SANDO, Sigrid Botne, MELQUIST, Stacey, CANNON, Ashley, HUTTON, Michael, SLETVOLD, Olav, SALTVEDT, Ingvild, WHITE, Linda R., LYDERSEN, Stian et AASLY, Jan, 2008. Risk-reducing effect of education in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. novembre 2008. Vol. 23, n° 11, pp. 1156-1162. DOI 10.1002/gps.2043.

SCHÜTT, T., TOFT, N. et BERENDT, M., 2015. Cognitive Function, Progression of Age-related Behavioral Changes, Biomarkers, and Survival in Dogs More Than 8 Years Old. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2015. Vol. 29, n° 6, pp. 1569-1577. DOI 10.1111/jvim.13633.

SCLAN, Steven G. et REISBERG, Barry, 1992. Functional Assessment Staging (FAST) in Alzheimer's Disease: Reliability, Validity, and Ordinality. *International Psychogeriatrics*. avril 1992. Vol. 4, n° 3, pp. 55-69. DOI 10.1017/S1041610292001157.

SCOTT, S. A., DEKOSKY, S. T., SPARKS, D. L., KNOX, C. A. et SCHEFF, S. W., 1992. Amygdala cell loss and atrophy in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. octobre 1992. Vol. 32, n° 4, pp. 555-563. DOI 10.1002/ana.410320412.

SCUDERI, Caterina et GOLINI, Lorenzo, 2021. Successful and Unsuccessful Brain Aging in Pets: Pathophysiological Mechanisms behind Clinical Signs and Potential Benefits from Palmitoylethanolamide Nutritional Intervention. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*. 3 septembre 2021. Vol. 11, n° 9, pp. 2584. DOI 10.3390/ani11092584.

SERRANO-POZO, Alberto, DAS, Sudeshna et HYMAN, Bradley T., 2021. APOE and Alzheimer's Disease: Advances in Genetics, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches. *The Lancet. Neurology*. janvier 2021. Vol. 20, n° 1, pp. 68-80. DOI 10.1016/S1474-4422(20)30412-9.

SKOUMALOVA, A., ROFINA, J., SCHWIPPELOVA, Z., GRUYS, E. et WILHELM, J., 2003. The role of free radicals in canine counterpart of senile dementia of the Alzheimer type. *Experimental Gerontology*. 1 juin 2003. Vol. 38, n° 6, pp. 711-719. DOI 10.1016/S0531-5565(03)00071-8.

SMITH, C. D., CARNEY, J. M., STARKE-REED, P. E., OLIVER, C. N., STADTMAN, E. R., FLOYD, R. A. et MARKESBERY, W. R., 1991. Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1 décembre 1991. Vol. 88, n° 23, pp. 10540-10543. DOI 10.1073/pnas.88.23.10540.

SORDO, Lorena et GUNN-MOORE, Daniëlle A., 2021. Cognitive Dysfunction in Cats: Update on Neuropathological and Behavioural Changes Plus Clinical Management. *Veterinary Record*. 2021. Vol. 188, n° 1, pp. e3. DOI 10.1002/vetr.3.

SORDO, Lorena, MARTINI, Alessandra C., HOUSTON, E. Fiona, HEAD, Elizabeth et GUNN-MOORE, Daniëlle, 2021. Neuropathology of Aging in Cats and its Similarities to Human Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging*. 7 juin 2021. Vol. 2, pp. 684607. DOI 10.3389/fragi.2021.684607.

SPERLING, Reisa A., AISEN, Paul S., BECKETT, Laurel A., BENNETT, David A., CRAFT, Suzanne, FAGAN, Anne M., IWATSUBO, Takeshi, JACK, Clifford R., KAYE, Jeffrey, MONTINE, Thomas J., PARK, Denise C., REIMAN, Eric M., ROWE, Christopher C., SIEMERS, Eric, STERN, Yaakov, YAFFE, Kristine, CARRILLO, Maria C., THIES, Bill, MORRISON-BOGORAD, Marcelle, WAGSTER, Molly V. et PHELPS, Creighton H., 2011. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. mai 2011. Vol. 7, n° 3, pp. 280-292. DOI 10.1016/j.jalz.2011.03.003.

STANCU, Ilie-Cosmin, VASCONCELOS, Bruno, TERWEL, Dick et DEWACHTER, Ilse, 2014. Models of β -amyloid induced Tau-pathology: the long and « folded » road to understand the mechanism. *Molecular Neurodegeneration*. 18 novembre 2014. Vol. 9, pp. 51. DOI 10.1186/1750-1326-9-51.

STERN, Yaakov, 2012. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology*. novembre 2012. Vol. 11, n° 11, pp. 1006-1012. DOI 10.1016/S1474-4422(12)70191-6.

STYLIANAKI, Ioanna, POLIZOPOULOU, Zoe S., THEODORIDIS, Alexandros, KOUTOUZIDOU, Georgia, BAKA, Rania et PAPAIOANNOU, Nikolaos G., 2020. Amyloid-beta plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in aged dogs with cognitive dysfunction syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juillet 2020. Vol. 34, n° 4, pp. 1532-1540. DOI 10.1111/jvim.15812.

SU, Min-Ying, TAPP, P. Dwight, VU, Long, CHEN, Ya-Fang, CHU, Yong, MUGGENBURG, Bruce, CHIOU, Jr-Yuan, CHEN, Changqing, WANG, Jun, BRACCO, Christian et HEAD, Elizabeth, 2005. A longitudinal study of brain morphometrics using serial magnetic resonance imaging analysis in a canine model of aging. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. mars 2005. Vol. 29, n° 3, pp. 389-397. DOI 10.1016/j.pnpbp.2004.12.005.

SUNG, Pi-Shan, LIN, Po-Yu, LIU, Chi-Hung, SU, Hui-Chen et TSAI, Kuen-Jer, 2020. Neuroinflammation and Neurogenesis in Alzheimer's Disease and Potential Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 21 janvier 2020. Vol. 21, n° 3, pp. 701. DOI 10.3390/ijms21030701.

SUSANTO, Thomas Adi Kurnia, PUA, Emmanuel Peng Kiat, ZHOU, Juan, et ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE, 2015. Cognition, brain atrophy, and cerebrospinal fluid biomarkers changes from preclinical to dementia stage of Alzheimer's disease and the influence of apolipoprotein e. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2015. Vol. 45, n° 1, pp. 253-268. DOI 10.3233/JAD-142451.

TAKAHASHI, Kei, CHAMBERS, James K, TAKAICHI, Yuta et UCHIDA, Kazuyuki, 2022. Different A β 43 deposition patterns in the brains of aged dogs, sea lions, and cats. *The Journal of Veterinary Medical Science*. décembre 2022. Vol. 84, n° 12, pp. 1563-1573. DOI 10.1292/jvms.22-0386.

TANGUAY, André, 2009. *Alzheimer et diagnostics différentiels: évaluation et traitement : manuel didactique destiné au personnel soignant*. Montréal : Éditions nouvelles. ISBN 978-2-923446-11-0. WT 155 ALZ

TAPP, P. Dwight, HEAD, Kevin, HEAD, Elizabeth, MILGRAM, Norton W., MUGGENBURG, Bruce A. et SU, Min-Ying, 2006. Application of an automated voxel-based morphometry technique to assess regional gray and white matter brain atrophy in a canine model of aging. *NeuroImage*. 1 janvier 2006. Vol. 29, n° 1, pp. 234-244. DOI 10.1016/j.neuroimage.2005.07.043.

TAPP, P. Dwight, SIWAK, Christina T., GAO, Fu Qiang, CHIOU, Jr-Yuan, BLACK, Sandra E., HEAD, Elizabeth, MUGGENBURG, Bruce A., COTMAN, Carl W., MILGRAM, Norton W. et SU, Min-Ying, 2004. Frontal lobe volume, function, and beta-amyloid pathology in a canine model of aging. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 22 septembre 2004. Vol. 24, n° 38, pp. 8205-8213. DOI 10.1523/JNEUROSCI.1339-04.2004.

TEIPEL, Stefan J., PRUESSNER, Jens C., FALTRACO, Frank, BORN, Christine, ROCHA-UNOLD, Manoela, EVANS, Alan, MÖLLER, Hans-Jürgen et HAMPEL, Harald, 2006. Comprehensive dissection of the medial temporal lobe in AD: measurement of hippocampus, amygdala, entorhinal, perirhinal and parahippocampal cortices using MRI. *Journal of Neurology*. juin 2006. Vol. 253, n° 6, pp. 794-800. DOI 10.1007/s00415-006-0120-4.

THAL, Dietmar R., RÜB, Udo, ORANTES, Mario et BRAAK, Heiko, 2002. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 25 juin 2002. Vol. 58, n° 12, pp. 1791-1800. DOI 10.1212/wnl.58.12.1791.

TSENG, Bertrand P., GREEN, Kim N., CHAN, Julie L., BLURTON-JONES, Mathew et LAFERLA, Frank M., 2008. A β inhibits the proteasome and enhances amyloid and tau accumulation. *Neurobiology of Aging*. novembre 2008. Vol. 29, n° 11, pp. 1607-1618. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2007.04.014.

VARADARAJAN, Sridhar, YATIN, Servet, AKSENOVA, Marina et BUTTERFIELD, D. Allan, 2000. Review: Alzheimer's Amyloid β -Peptide-Associated Free Radical Oxidative Stress and Neurotoxicity. *Journal of Structural Biology*. 1 juin 2000. Vol. 130, n° 2, pp. 184-208. DOI 10.1006/jsbi.2000.4274.

VERDOORN, Todd A., MCCARTEN, J. Riley, ARCINIEGAS, David B., GOLDEN, Richard, MOLDAUER, Leslie, GEORGOPOULOS, Apostolos, LEWIS, Scott, CASSANO, Michael, HEMMY, Laura, ORR, William et ROJAS, Donald C., 2011. Evaluation and tracking of Alzheimer's disease

severity using resting-state magnetoencephalography. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2011. Vol. 26 Suppl 3, pp. 239-255. DOI 10.3233/JAD-2011-0056.

WALKER, Lary C., 2020. A β Plaques. *Free neuropathology*. 2020. Vol. 1, pp. 31. DOI 10.17879/freeneuropathology-2020-3025.

WANG, Jiangong, LIU, Bin, XU, Yong, LUAN, Haiyun, WANG, Chaoyun, YANG, Meizi, ZHAO, Runming, SONG, Mengmeng, LIU, Jing, SUN, Linshan, YOU, Jingjing, WANG, Wentao, SUN, Fengjiao et YAN, Haijing, 2022. Thioperamide attenuates neuroinflammation and cognitive impairments in Alzheimer's disease via inhibiting gliosis. *Experimental Neurology*. janvier 2022. Vol. 347, pp. 113870. DOI 10.1016/j.expneurol.2021.113870.

WANG, Jun, GU, Ben J., MASTERS, Colin L. et WANG, Yan-Jiang, 2017. A systemic view of Alzheimer disease — insights from amyloid- β metabolism beyond the brain. *Nature Reviews Neurology*. octobre 2017. Vol. 13, n° 10, pp. 612-623. DOI 10.1038/nrneurol.2017.111.

WATT, Jennifer A., GOODARZI, Zahra, VERONIKI, Areti Angeliki, NINCIC, Vera, KHAN, Paul A., GHASSEMI, Marco, THOMPSON, Yuan, TRICCO, Andrea C. et STRAUS, Sharon E., 2019. Comparative Efficacy of Interventions for Aggressive and Agitated Behaviors in Dementia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 5 novembre 2019. Vol. 171, n° 9, pp. 633-642. DOI 10.7326/M19-0993.

WELLER, R. O., MASSEY, A., KUO, Y. M. et ROHER, A. E., 2000. Cerebral amyloid angiopathy: accumulation of A beta in interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. avril 2000. Vol. 903, pp. 110-117. DOI 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06356.x.

WHEATER, Paul Richard, YOUNG, Barbara et HEATH, John W., 2001. *Histologie fonctionnelle*. Bruxelles : De Boeck. ISBN 978-2-7445-0126-5. 611.01 WHE, 611 WHE, H.03.06-WHE-H

XIN, Shu-Hui, TAN, Lin, CAO, Xipeng, YU, Jin-Tai et TAN, Lan, 2018. Clearance of Amyloid Beta and Tau in Alzheimer's Disease: from Mechanisms to Therapy. *Neurotoxicity Research*. octobre 2018. Vol. 34, n° 3, pp. 733-748. DOI 10.1007/s12640-018-9895-1.

XUEREB, J. H., PERRY, R. H., CANDY, J. M., PERRY, E. K., MARSHALL, E. et BONHAM, J. R., 1991. Nerve cell loss in the thalamus in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*. juin 1991. Vol. 114 (Pt 3), pp. 1363-1379.

YI, Hyon-Ah, MÖLLER, Christiane, DIELEMAN, Nikki, BOUWMAN, Femke H., BARKHOF, Frederik, SCHELTENS, Philip, VAN DER FLIER, Wiesje M. et VRENKEN, Hugo, 2016. Relation between subcortical grey matter atrophy and conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. avril 2016. Vol. 87, n° 4, pp. 425-432. DOI 10.1136/jnnp-2014-309105.

YOUSSEF, S. A., CAPUCCHIO, M. T., ROFINA, J. E., CHAMBERS, J. K., UCHIDA, K., NAKAYAMA, H. et HEAD, E., 2016. Pathology of the Aging Brain in Domestic and Laboratory Animals, and Animal Models of Human Neurodegenerative Diseases. *Veterinary Pathology*. mars 2016. Vol. 53, n° 2, pp. 327-348. DOI 10.1177/0300985815623997.

YU, C.-H., SONG, G.-S., YHEE, J.-Y., KIM, J.-H., IM, K.-S., NHO, W.-G., LEE, J.-H. et SUR, J.-H., 2011. Histopathological and immunohistochemical comparison of the brain of human patients with Alzheimer's disease and the brain of aged dogs with cognitive dysfunction. *Journal of Comparative Pathology*. juillet 2011. Vol. 145, n° 1, pp. 45-58. DOI 10.1016/j.jcpa.2010.11.004.

ZARROS, Apostolos Ch, KALOPITA, Konstantina S. et TSAKIRIS, Stylianos Th, 2005. Serotonergic impairment and aggressive behavior in Alzheimer's disease. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 2005. Vol. 65, n° 3, pp. 277-286.

ZHANG, Changzheng, HUA, Tianmiao, ZHU, Zaiman et LUO, Xun, 2006. Age-related changes of structures in cerebellar cortex of cat. *Journal of Biosciences*. mars 2006. Vol. 31, n° 1, pp. 55-60. DOI 10.1007/BF02705235.

NOM : VEIGA PIRES

PRENOM : Alix

TITRE : Développement d'amyloïdopathie et tauopathie cérébrales lors de Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Félin : étude immunohistochimique chez le chat âgé

RESUME :

La Maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative qui évolue au stade pré-clinique sur plusieurs mois à plusieurs années, précédant le développement des stades prodromique et clinique avec l'apparition de signes de démence. Le chat peut développer une entité apparentée au cours du vieillissement, appelée Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Félin, et son étude permettrait de développer de nouvelles thérapies. Le diagnostic de certitude reste toutefois histologique et immunohistochimique, chez l'Homme comme chez le chat, même si la corrélation clinique n'a pas encore été prouvée chez ce dernier. Enfin si le chat présente l'avantage d'évoluer dans un environnement similaire à celui de l'Homme, il existe des différences en termes de physiopathologie et d'anatomopathologie à approfondir avant de considérer le chat comme un modèle expérimental.

MOT-CLES : Syndrome de Dysfonctionnement Cognitif Félin, Maladie d'Alzheimer, immunohistochimie, protéine tau, peptide amyloïde, chat

TITLE : Development of cerebral amyloidopathy and tauopathy in Feline Cognitive Dysfunction Syndrome: an immunohistochemical study in older cats

ABSTRACT :

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder that evolves in the pre-clinical stage over several months to years, preceding the development of the prodromal and clinical stages with the onset of dementia. The cat can develop a related entity during aging, called Feline Cognitive Dysfunction Syndrome, and its study would allow the development of new therapies. However, the diagnosis of certainty remains histological and immunohistochemical, in humans as in cats, even if the clinical correlation has not yet been proven in the latter. Finally, although the cat has the advantage of evolving in a human-like environment, there are differences in terms of pathophysiology and anatomopathology that need to be studied in greater depth before considering the cat as an experimental model.

KEYWORDS : Feline Cognitive Dysfunction Syndrome, Alzheimer's disease, immunohistochemistry, tau protein, amyloid peptide, cat